

ВІДГУК

офіційного опонента провідного наукового співробітника

клініко-функціонального відділення

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології

ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

доктора медичних наук, професора Ячника Анатолія Івановича

**на дисертаційну роботу Вольницької Христини Ігорівни „Диференційна
діагностика бронхобструктивного синдрому у хворих на туберкульоз
легенів або пневмонію”, яка подана на здобуття наукового ступеня**

кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.27 – пульмонологія

Актуальність теми дисертації

Характерною рисою медичних проблем багатьох країн світу є значне поширення хвороб органів дихання, які стабільно знаходяться на провідних місцях серед причин захворюваності, інвалідизації та смертності хворих. Якщо в одних країнах, головним чином, розвинених, на перші місця виходять захворюваність пневмоніями, хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) та бронхіальною астмою (БА), то в інших значною є поширеність не тільки цих захворювань, але й туберкульозу легень. Майже всі ці захворювання на певному етапі свого розвитку мають одинакові симптоми і синдроми, зокрема, бронхобструктивний. В той же час ми повинні лікувати не окремі симптоми і синдроми, а намагатися в найкоротші терміни встановити діагноз та проводити адекватну і повноцінну терапію, того захворювання, проявом якого і є бронхобstrukтивний синдром. Окрім названого, для України характерною є недостатня і пізня діагностика таких захворювань, як ХОЗЛ та БА. Досить часто розвиток одного захворювання є причиною швидкого перебігу іншого, тобто виступає в якості тригера. А від своєчасної діагности і лікування багато в чому залежить кінцевий результат вже двох захворювань. Окрім того, актуальною проблемою є виділення особливого стану поєднання двох або більше захворювань, або розвиток одного на фоні іншого з майже однаковою клініко-інструментальною симптоматикою, що ще більше ускладнює діагностичний процес і унеможливлює вчасне лікування. Саме через це, питання оптимізації диференційної діагностики нозологічної належності бронхобstrukтивного синдрому у хворих на туберкульоз легень та пневмонію є актуальною науковою проблемою. Вирішення цього питання шляхом оцінки клініко-функціональних та імунологічних порушень становить мету дисертаційного дослідження Христини Ігорівни. Для досягнення даної мети поставлено ряд завдань, які дозволяють оцінити особливості різних варіантів БОС у хворих на туберкульоз та пневмонію, дослідивши при цьому стан імунологічної реактивності організму, оцінивши показники системного запалення у даного контингенту хворих з БОС та встановити за допомогою математичних

методів найбільш інформативні критерії діагностики ХОЗЛ і БА у хворих на туберкульоз або пневмонію.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Обраний напрямок досліджень пов'язаний з науково-дослідною роботою кафедри фтизіатрії і пульмонології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Вивчити потенціал туберкульозної інфекції та неспецифічних захворювань органів дихання з метою розробки сучасних методів, спрямованих на підвищення ефективності діагностики і лікування» (шифр Т-1-01, № держреєстрації 0109U000024).

Наукова новизна одержаних результатів

В даній дисертаційні роботі автором вперше:

- представлені клінічні та патогенетичні особливості перебігу БОС у хворих на туберкульоз легенів або пневмонію;
- доведено, що перебіг БОС характеризується наявністю респіраторного синдрому із змішаною задишкою та продуктивним кашлем із гнійним мокротинням у хворих на туберкульоз у випадку коли причиною БОС є ХОЗЛ, та сухим кашлем та частим відчуттям стиснення в грудях як еквівалентами нападів ядухи у хворих на БА при туберкульозі легень ;
- підтверджено, що рентгенологічно у обстежених пацієнтів частіше виявляли емфізemu легенів, полісегментарний пневмофіброз і деформацію структури коренів легенів, які супроводжувалися ендоскопічно ознаками хронічного дифузного катараально-гнійного та гнійного ендобронхіту при ХОЗЛ у хворих на туберкульоз легень, а також більш частим виявленням дифузного катараально-гнійного ендобронхіту при БА у хворих на туберкульоз;
- встановлено, що зміни спіrogramами у обстежених хворих характеризуються зниженням ЖЄЛ, ФЖЄЛ, ОФВ₁, МОШ₂₅ та МОШ₇₅. При БОС внаслідок БА у хворих на туберкульоз легенів визначається нижчий показник зворотності бронхіальної обструкції порівняно з хворими на БА. При БОС внаслідок ХОЗЛ та БА у хворих на пневмонію суттєвої різниці більшості показників спіrogramами із результатами у відповідних контрольних групах не спостерігається;
- доведено, що цитологічний склад рідини БАЛ відповідав діагнозу в усіх групах пацієнтів, але більш інтенсивна картина місцевого запалення за результатами цитології визначалася у хворих із БОС внаслідок ХОЗЛ та БА у хворих на туберкульоз легенів;
- встановлена більш виражена дисфункція імунної системи за рахунок клітинної ланки – як хелперної, так і супресорної при БОС внаслідок ХОЗЛ та хелперної – при БОС внаслідок БА з одночасною активацією показників В-клітинної ланки імунітету у хворих на туберкульоз легенів, в той час як пневмонія суттєво не впливає на показники клітинного імунітету у обстежених хворих;

- обґрунтовано, що при БОС на тлі ХОЗЛ у хворих на туберкульоз найвищі значення прозапальних цитокінів IL-1 β , IL-6 визначаються також у сироватці крові та рідині БАЛ з одночасним зниженням у них вмісту IL-2 і IL-4. При БОС через БА у хворих на туберкульоз найбільше значення для підтримання системного та місцевого запалення має підвищення вмісту IL-4 та IL-6 у сироватці крові та рідині БАЛ;
- на підставі результатів проведеного дослідження застосовано метод математичної верифікації діагнозів ХОЗЛ або БА у хворих на туберкульоз легенів та пневмонію, який продемонстрував діагностичну інформативність рутинних клінічних або анамнестичних даних, до яких, при складношах диференціювання за наявності синдрому бронхіальної обструкції у пацієнтів, слід додати комплекс лабораторних показників та інструментальних досліджень.

Практичне значення одержаних результатів

За результатами дисертаційної роботи з застосуванням клініко-рентгенологічних, лабораторних та інструментальних методів обстеження вивчено особливості перебігу БОС у хворих на туберкульоз легень та пневмонію внаслідок супутніх ХОЗЛ і БА, та виділено критерії, що дозволяють підвищити ефективність верифікації діагнозів ХОЗЛ та БА у даного контингенту хворих.

Доведена ефективність застосування розробленого методу математичної верифікації за результатами вивчення клініко-патогенетичних особливостей перебігу БОС внаслідок ХОЗЛ і БА у хворих на туберкульоз та пневмонію і за допомогою бальної оцінки одержаних клінічних та лабораторних ознак обрано найбільш інформативні серед них для застосування при проведенні диференційної діагностики.

Обґрунтовано включення додаткових лабораторних та інструментальних даних, серед яких – лейкоцитоз та еозинофілія крові, спірографічні показники та вміст цитокінів в рідині БАЛ, IL-1 β – при верифікації ХОЗЛ або IL-4 – при верифікації БА, що дозволяє встановити діагноз ХОЗЛ або БА у хворих на туберкульоз та пневмонію (Патент України на корисну модель № 56531, від 10.01.2011).

Результати даної роботи впроваджені в практичну діяльність пульмонологічного та терапевтичних відділень Львівського регіонального фтизіопульмонологічного лікувально-діагностичного центру, терапевтичного відділення Львівської обласної клінічної лікарні, консультативного відділення Львівського обласного клінічного діагностичного центру. Матеріали дисертації впроваджені і використовуються в навчальному процесі кафедри фтизіатрії і пульмонології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та кафедри пропедевтики внутрішньої медицини з курсом фтизіатрії Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського.

Результати дисертаційної роботи включені в розділи навчальних посібників: "Інфекційні хвороби з основами фтизіопульмонології" (Львів,

2009), "Основи фтизіопатології позалегеневої локалізації" (Львів, 2011), затверджених грифом Центрального методичного комітету Міністерства освіти та науки України.

Основні положення дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених (Донецьк, 2007), Міжнародній науковій конференції студентів і аспірантів "Молодь та поступ біології" (Львів, 2007), науково-практичній конференції "Імунологічні аспекти в клініці внутрішньої медицини та фтизіатрії" (Тернопіль, 2007), науково- медичній конференції молодих вчених "Медична наука: Сучасні досягнення та інновації", (Харків, 2007), XI і XII Міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених (Тернопіль, 2007, 2008), науково-практичній щорічній конференції "Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології та гігієни" (Львів, 2007, 2008, 2010, 2011, 2012, 2014, 2015), IV і V з'їздах фтизіатрів і пульмонологів України (Київ, 2008, 2013), науково-практичній конференції "Нові підходи до профілактики, діагностики та лікування легеневих захворювань (Львів, 2014).

Ступінь обґрутованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Дисертаційна робота Вольницької Х. І. базується на використанні достатнього за обсягом матеріалу та дослідженнях, проведених із застосуванням високоінформативних сучасних методик. Наукові положення, висновки, практичні рекомендації, які сформульовані автором, логічно випливають із результатів власних досліджень, є науково обґрутованими. Завдяки запровадженню сучасних методів дослідження та використанню методів статистичного опрацювання матеріалу отримано вірогідні результати і ряд нових наукових фактів, що дозволило автору досягти мети, обґрунтувати положення висновків та практичних рекомендацій щодо використання отриманих результатів.

Повноту викладу матеріалів в опублікованих працях і авторефераті

Результати проведених досліджень дисертаційної роботи опубліковані у 23 наукових працях, серед яких 14 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України (серед них 10 – у журналах, зареєстрованих у ряді міжнародних наукометричних системах; 6 тез доповідей у матеріалах з'їздів, конгресів і науково-практичних конференцій, а також 3 навчальні посібники у співавторстві, затверджених ЦМК МОН України. Отримано патент України на корисну модель. В роботах повністю відображені основні положення та матеріали дисертації. Автореферат відзеркалює дисертацію, зміст його ідентичний основним положенням роботи, оформленій згідно існуючих вимог до кандидатських дисертацій.

Обсяг та структура роботи

Дисертаційна робота викладена на 181 сторінці друкованого тексту, складається із вступу, огляду літератури, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних

рекомендацій та списку використаних джерел, який нараховує 321 джерело (із них 227 – кирилицею та 94 – латиною), наглядно ілюстрована достатньою кількістю таблиць та рисунків (містить 20 таблиць та 9 рисунків), які полегшують сприйняття матеріалу.

У вступі обґрутовується актуальність дослідження, мета та завдання роботи, наукова новизна та практичне значення, декларується особистий внесок автора, перелічені невирішені питання, наводиться обґрунтування необхідності проведення додаткових досліджень.

У першому розділі відзначено, що в літературі наводяться дані щодо різної частоти БОС як при туберкульозі (від 10-15 % до 100%), так і при пневмонії, проведений змістовний аналіз сучасних уявлень щодо особливостей та взаємозв'язку БОС при захворюваннях бронхолегенової системи, клінічним, ендоскопічним, біохімічним, імунологічним змінам, які супроводжують як базове захворювання на фоні якого розвинувся БОС, так і туберкульозу або пневмонії з ХОЗЛ чи БА. Велика увага приділена аналізу класичних, загальноприйнятих методів та засобів діагностики хронічного обструктивного захворювання легень та бронхіальної астми. Висвітлені особливості лікування хворих із такою комор бідною патологією. Закінчується розділ висновком щодо важливості встановлення істинної частоти та причини БОС у хворих на туберкульоз або пневмонію.

У трьох розділах власних досліджень представлені дані стосовно особливостей імунологічних змін, стану цитокінової регуляції у хворих із цією патологією, перекисного окислення ліпідів з урахуванням клінічної та ендоскопічної характеристики хворих із різними поєднаннями туберкульозу і пневмонії з ХОЗЛ та БА (різні групи спостереження – репрезентативні і достатні за кількістю обстежених)

Дослідження клінічного перебігу БОС різного генезу у хворих на туберкульоз або пневмонію дозволило встановити деякі його особливості: для БОС, зумовленого ХОЗЛ або БА, у хворих на туберкульоз, на відміну від пневмонії, характерним є респіраторний синдром зі змішаною задишкою з гнійним мокротинням, на відміну від хворих на БА, при якій у цих хворих спостерігається сухий кашель та еквіваленти нападів ядухи у вигляді «стиснення у грудях». При туберкульозі, у випадках поєднання його з бронхобструктивними захворюваннями характерні односпрямовані, з тенденцією до зниження, зміни показників кривої «потік-об’єм», в той же час змін на фоні пневмонії у порівнянні з відповідною контрольною групою, майже немає. Відзначено більш високий показник зворотності обструкції при БА на фоні туберкульозу. БОС, зумовлений ХОЗЛ або БА у хворих на туберкульоз характеризується інтенсивними проявами місцевого запалення за даними ендоскопії. Ознаками перебігу БОС, зумовленого ХОЗЛ на фоні туберкульозу, є пригнічення як хелперної, так і супресорної ланок імунітету із більш суттєвою зміною цитокінового балансу у порівнянні із хворими на БА на тлі туберкульозу, при одночасній стимуляції показників В-клітинної ланки імунітету. Паралельно ці зміни супроводжуються активацією гуморальної ланки імунітету. При БОС на тлі пневмонії ці зміни (клітинного

та гуморального імунітету) є односпрямованими, але менш вираженими. Цікавим є аналіз рівнів про- та протизапальних цитокінів. При БОС, зумовленому ХОЗЛ або БА, у хворих на туберкульоз зростання вмісту прозапальних цитокінів сприяє стимуляція ПОЛ та протеолітичної активності сироватки крові, що може бути передумовою для розвитку більш частих загострень ХОЗЛ у подальшому.

На основі аналізу отриманих даних автором запропоновано застосування методів математичної верифікації проявів бронхообструктивного синдрому у хворих на туберкульоз легенів або пневмонію з бальною оцінкою симптомів, що підвищує ефективність діагностики ХОЗЛ або БА у складних діагностичних ситуаціях до 95 %.

Зауваження, недоліки та пропозиції щодо дисертаційної роботи

Дисертація і автореферат оформлені відповідно до існуючих вимог щодо кандидатських дисертацій. Виявлені поодинокі граматичні та стилістичні помилки, але це не є важливим.

Незважаючи на великих об'єм проведених досліджень, адекватні в цілому висновки дисертаційного дослідження, робота не позбавлена певних недоліків.

Із зауважень і побажань слід зазначити, що, на жаль, серед результатів та висновках дослідження чітко не окреслені показники у відсотках розповсюдженості БОС, який не є проявом ХОЗЛ чи БА, окремо при туберкульозі, пневмонії, а також частота випадків поєднання ХОЗЛ та БА, чому нині присвячено багато повідомлень в літературі в останній час.

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Вольницької Христини Ігорівни з основних положень дисертаційної роботи „Диференційна діагностика бронхообструктивного синдрому у хворих на туберкульоз легенів або пневмонію” (науковий керівник – доктор медичних наук, професор Костик Ольга Петрівна), виконана на кафедрі фтизіатрії і пульмонології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, є завершеною працею, в якій вирішена актуальна проблема пульмонології – оптимізована диференційна діагностика БОС у хворих на туберкульоз легень та пневмонію шляхом оцінки клініко-функціональних та імунологічних порушень за допомогою математичних методів.

Робота подається до офіційного захисту вперше.

Основні результати досліджень відображені у статтях, кількість публікацій відповідає існуючим вимогам до кандидатських дисертацій.

Автореферат повністю відзеркалює зміст дисертаційного дослідження. За актуальністю теми, науковою новизною, обґрунтованістю результатів дослідження, теоретичним та практичним значенням робота відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р. ,

дисертаційна робота відповідає спеціальності 14.01.27 – пульмонологія та профілю спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01, а диссидентка заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Провідний науковий співробітник
клініко-функціонального відділення
ДУ "Національний інститут фтизіатрії і
пульмонології ім. Ф. Г. Яновського
НАМН України"
доктор медичних наук, професор

А. І. Ячник

