

ВІДГУК

ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

**доктора медичних наук, професора Мостового Юрія Михайловича
на дисертацію Гашинової Катерини Юріївни «Хронічне обструктивне
захворювання легень: прогнозування перебігу та оптимізація терапії з
урахуванням локального ураження та системних проявів», подану до
захисту на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за
спеціальністю 14.01.27 – пульмонологія**

Актуальність обраної теми дисертації.

На сьогодні хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є однією з найбільших проблем охорони здоров'я в усьому світі. ХОЗЛ діагностують у 8-22% людей віком більше 40 років, переважно у чоловіків-курців. Частка ХОЗЛ (як однієї з провідних причин смертності) постійно збільшується внаслідок тривалого впливу факторів ризику і старіння населення. Так, очікується, що до 2020 р. ця патологія з 12-го місця найпоширеніших у світі захворювань переміститься на 5-те, як причина смертності – з 6-го підніметься на 3-те, а за соціально-економічними збитками займе 5-те місце. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, ХОЗЛ забирає в 2 рази більше життів, ніж рак легень, і щорічно в усьому світі від цієї патології помирають 10 млн. курців.

У відповідності до сучасних поглядів на патогенез ХОЗЛ, це захворювання є комплексною патологою, що асоціюється з перsistуючим системним запаленням та підвищеним ризику виникнення коморбідних станів. У той же час, згідно з GOLD-2017, ХОЗЛ характеризується суттєвими патологічними змінами у дихальних шляхах та альвеолах, що призводять до обмеження повітряного потоку та розвитку стійких респіраторних симптомів.

Загострення ХОЗЛ є важливю подією у перебігу захворювання, оскільки негативно впливає на якість життя пацієнта, пришвидшує темпи зниження функції легень та пов'язане зі значною смертністю. Загострення

ХОЗЛ накладають значне навантаження на системи охорони здоров'я в усьому світі; є однією з основних причин захворюваності та смертності. Вони складають більшість випадків госпіталізації. Більше 50 % від загальної кількості коштів, виділених на лікування ХОЗЛ, витрачається на послуги, пов'язані з загостреннями. Загострення ХОЗЛ займають друге місце у структурі захворювань серед пацієнтів, госпіталізованих у пульмонологічне відділення. Проте на теперішній час не існує чіткого алгоритму визначення предикторів виникнення загострень, а існуючі програми лікування хворих на ХОЗЛ потребують більшої індивідуалізації. Враховуючи все вищезазначене, тема даної дисертації є вельми злободенною і, беззаперечно, має наукове та практичне значення.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими програмами.

Дисертаційна робота виконана в рамках планових комплексних науково-дослідних робіт кафедри факультетської терапії та ендокринології (з 01.09.2015 р. – кафедри внутрішньої медицини 1) Державного закладу «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» «Особливості діагностики та медичної реабілітації при захворюваннях бронхолегеневої системи» (державний реєстраційний № 0111U001371) та «Визначення особливостей клініки, діагностики, лікування та медичної реабілітації хворих при захворюваннях бронхолегеневої системи» (державний реєстраційний № 0114U005305).

Наукова новизна одержаних результатів.

Автором вперше для стабільних амбулаторних хворих на ХОЗЛ оцінений інтегративний вплив локального пошкодження бронхів та альвеол (підвищення рівня сурфактантного білку Д та зниження α -1-антитрипсину у крові), системних ефектів (зниження індексу маси тіла, відсотка м'язової тканини та індексу маси тканини, що є вільною від жиру, підвищення рівня С-реактивного білка у плазмі крові), супутніх захворювань (ІХС та тривожності), а також ознак дихальної недостатності на імовірність збільшення ризику виникнення загострення.

Дисертанткою вперше для стаціонарних хворих на ХОЗЛ визначені достовірні критерії оцінки ризику повторної госпіталізації при тяжкому загостренні, що базуються на комплексній оцінці нутритивного стану, статусу куріння, системних запальних реакцій та клініко-функціональних ознак дихальної недостатності.

У роботі вперше доведена кореляція між строками стаціонарного лікування при загостренні ХОЗЛ та кількістю госпіталізацій через загострення ХОЗЛ протягом минулих трьох років, а також загальною масою тіла, індексом маси тіла, показниками функції зовнішнього дихання.

У дисертації вперше переконливо доказано, що для підвищення точності діагностики та конкретизації лікувальної тактики при ХОЗЛ необхідна оцінка маркерів локального ураження легень – вимірювання α -1-антитрипсину в сироватці крові, фракції оксиду азоту в повітрі, що видихується та сурфактантного білку Д у плазмі крові.

Автором у дисертації вирішене актуальне питання сучасної пульмонології, що стосується встановлення показань до призначення комбінації інгаляційних глюкокортикоїдів/ β_2 -agonістів тривалої дії у єдиному інгаляторі стабільним хворим на ХОЗЛ: доведена доцільність застосування означених ліків у хворих з ознаками втомлюваності дихальної мускулатури або підвищеним рівнем сурфактантного білку Д у венозній крові.

Практичне значення результатів дисертаційного дослідження.

На підставі отриманих у роботі результатів для амбулаторних хворих на ХОЗЛ автором особисто розроблена, математично перевірена та впроваджена в закладах охорони здоров'я України багатокомпонентна модель прогнозування ризику виникнення загострення, що ґрунтується на оцінці маркерів локального ураження органів дихання, системних проявів захворювання, ознак дихальної недостатності та коморбідної патології. Дано модель має високу чутливість та підвищує точність прогнозування перебігу ХОЗЛ майже на 20 %.

Для визначення ризику повторних госпіталізацій у стаціонарних хворих із загостренням ХОЗЛ автором обґрунтована та впроваджена у закладах практичної охороні здоров'я прогностична модель, що має рівень надійності 95,5 %.

У роботі на підставі оцінки рівню а-1-антитрипсину у стабільних амбулаторних хворих на ХОЗЛ створено підґрунтя для раннього призначення максимально можливої базисної терапії та вживання антисмокінгових заходів з метою запобігання подальшого прогресування ХОЗЛ.

Для спрощення виявлення еозинофільного типу запальної реакції в стабільних хворих ХОЗЛ та діагностики перехресту «астма-ХОЗЛ», а також для диференційної діагностики чинників загострення захворювання у дисертації рекомендована оцінка рівня оксиду азоту в повітрі, що видихується.

Для персоналізації лікування стабільних амбулаторних хворих на ХОЗЛ запропоновано використання ознак втоми дихальної мускулатури та підвищення рівня плазмового сурфактантного білку Д як додаткових показань для призначення комбінацій інгаляційних глюкокортикоїдів/β₂-agonістів тривалої дії у єдиному сухопорошковому інгаляторі.

Результати дисертаційної роботи знайшли відображення у «Методичних рекомендаціях з первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги хворим на хронічне обструктивне захворювання легень та бронхіальну астму» (м. Дніпропетровськ, 2015 р.); двох інформаційних листах та двох повідомленнях у Переліку наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я.

Результати дослідження впроваджені у практичну діяльність лікувально-профілактичних закладів, а також в учбову діяльність вищих навчальних закладів нашої країни.

Повнота викладу результатів дисертації в опублікованих працях та авторефераті.

За темою дисертації опубліковано 67 наукових робіт: 22 статті (10 самостійних, 18 – у наукових фахових виданнях з Переліку наукових фахових видань, затверджених МОН України; 17 – у міжнародних наукометрических виданнях; 4 – у іноземних наукових періодичних виданнях); 45 публікацій представлено у матеріалах конференцій, з'їздів та конгресів.

Друковані роботи повністю розкривають зміст дисертації. Основні положення дисертації обговорені на міжнародному та національному рівнях. Автореферат написаний у відповідності до змісту дисертації та відображає її суть.

Рекомендації щодо використання результатів дисертації у практиці.

Результати дисертаційної роботи мають бути впроваджені у практичну діяльність закладів охорони здоров'я для підвищення якості діагностики та лікування ХОЗЛ.

Зміст та побудова дисертації.

Дисертація написана українською мовою, має класичну структуру та сучасний дизайн дослідження. Робота має обсяг у 360 сторінок друкованого тексту, містить 90 таблиць та 79 рисунків.

У **Переліку умовних позначень** та скорочень подані абревіатури, що зустрічаються у тексті.

У **Вступі** викладена актуальність теми дослідження, сформульована його мета. Задачі, що поставлені автором, є адекватними меті та спрямовані на вирішення актуального питання сучасної пульмонології – розробку лікувально-діагностичної тактики ведення хворих на ХОЗЛ шляхом побудови моделей прогнозування ризику виникнення загострень і госпіталізацій, а також оптимізації терапії з урахуванням локального ураження і системних проявів захворювання. В даному розділі також перелічені основні методи дослідження, наведені наукова новизна та

практичне значення роботи, які за рівнем значущості відповідають докторської дисертації. У вступі докладно представлені дані про апробацію та практичне впровадження результатів дослідження.

В «**Огляді літератури**» (розділі 1) розкривається еволюція знань та етапів формування поняття «ХОЗЛ», висвітлюються питання впливу системних проявів та коморбідних станів на перебіг захворювання, детально описуються найсучасніші погляди на місце локального ураження респіраторної системи в прогнозуванні перебігу ХОЗЛ. При цьому автор вказує на ряд невирішених проблем, що обумовлюють необхідність та своєчасність виконання даної дисертації.

У розділі 2 «Матеріали і методи дослідження» представлений загальний дизайн та етапи виконання роботи; сформульовані критерії включення та виключення, а також кінцеві точки дослідження; наведена детальна характеристика популяції; описані застосовані методики обстеження, принципи та методи статистичної обробки отриманих даних.

У розділі 3 «Клініко-анамнестичні та лабораторно-інструментальні предиктори повторних тяжких загострень ХОЗЛ» наведені дані ретроспективного аналізу 536 медичних карт стаціонарних хворих з діагнозом «загострення ХОЗЛ». При опрацюванні результатів даного розділу дослідження виділені та запропоновані для застосування із прогностичною метою наступні кількісні та якісні характеристики: індекс маси тіла $< 19,0 \text{ кг}/\text{м}^2$; частота дихальних рухів > 20 ; рівень С-реактивного білка $> 13 \text{ мг}/\text{л}$; загального білка $> 80 \text{ г}/\text{л}$; ОФВ₁ $< 45 \%$; ФЖЄЛ $< 80 \%$; ОФВ₁/ФЖЄЛ $< 45 \%$ від належних; наявність еозинофілії периферійної крові; участь додаткової мускулатури в диханні; наявність задишки, цукрового діабету, ІХС. Послідовний аналіз підтверджив інформативність та вірогідну діагностичну значущість кожної з ознак. Отримані дані дозволили виділити основні та додаткові критерії ризику повторної госпіталізації внаслідок загострення ХОЗЛ.

У розділі 4 «Клініко-анамнестичні особливості та системні прояви ХОЗЛ: значення для прогнозу перебігу та оптимізації тактики ведення амбулаторних хворих» подані дані проспективного спостереження 112 стабільних хворих на ХОЗЛ. Кінцевими точками даного етапу роботи були кількість загострень та госпіталізацій внаслідок загострення ХОЗЛ протягом року. У ході дослідження автором встановлені основні предиктори ризику виникнення загострення, а саме: зниження IMT < 18 кг/м²; індексу маси тканини, що є вільною від жиру, < 16 кг/м²; % м'язової тканини < 30 %. До додаткових критеріїв ймовірності виникнення загострення віднесені наявність стабільної IXС, рівень тривожності > 27 балів; значення С-реактивного білку > 5 мг/л; SpO₂ < 94 %; ОФВ₁ та/або ОФВ₆ < 60 % від належних.

Для прогнозування імовірності тяжкого загострення ХОЗЛ, що потребує госпіталізації, значущим уявилось зменшення IMT < 25 кг/м² та відсотку м'язової тканини < 26 %.

У розділі 5 «Уdosконалення діагностики та оптимізація тактики ведення хворих ХОЗЛ на підставі визначення маркерів локального ураження бронхолегеневої системи» також наведені результати проспективного дослідження стабільних амбулаторних хворих на ХОЗЛ. Встановлено, що у таких пацієнтів сироваткова концентрація α-1-антитрипсину є достовірно меншою (189,5 [147,6-209,2] мг/дл) порівняно зі здоровими особами (275,0 [215,2-310,0] мг/дл). Представлені докази того, що у хворих на ХОЗЛ рівень сироваткового α-1-антитрипсину помірно знижується при збільшенні стажу куріння та при зростанні ступеня виразності бронхіальної обструкції. Автором доведено, що в амбулаторних стабільних хворих на ХОЗЛ рівень сироваткового α-1-антитрипсину нижче, ніж 160 мг/дл, варто застосовувати як додатковий критерій при обчисленні ризику виникнення загострення.

У роботі продемонстровано, що у стабільних хворих на ХОЗЛ FeNO не відрізняється від здорових осіб. У той же час курці з ХОЗЛ мають достовірно

більш високі показники, ніж курці без ознак бронхобструкції ($p = 0,025$). Доведений достовірний позитивний зв'язок між еозинофільним запаленням та рівнем FeNO у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу ($R = 0,62$) та під час загострення ($R = 0,59$). При загостренні ХОЗЛ FeNO достовірно перевищує показники стабільних хворих і здорових індивідів, тому може використовуватися для підвищення якості моніторингу перебігу захворювання.

Також у даному розділі дисертаційної роботи вивчений вміст сурфактантного білка Д у плазмі крові в осіб з різних груп порівняння. Дисертантою доведено, що при ХОЗЛ цей показник є достовірно вищим у порівнянні зі здоровими особами та хворими з IХС. Показано, що рівень сурфактантного білка Д при ХОЗЛ не залежить від будь-якої супутньої патології, ступеня бронхобструкції та гіпоксичної дихальної недостатності, а також від виразності та типу системного запалення, отже є сухо легеневоспецифічною характеристикою. Навпаки, куріння призводить до його стійкого підвищення. Збільшення рівня сурфактантного білка Д понад 700 нг/мл у плазмі крові є прогностично значущим маркером ризику загострення в стабільних хворих на ХОЗЛ, а перевищення його концентрації 800 нг/мл у фазу ремісії у 12,5 разів збільшує імовірність госпіталізації внаслідок загострення захворювання.

У розділі 6 «Перевірка ефективності використання моделі прогнозування перебігу ХОЗЛ» на підставі визначених на попередніх етапах роботи предикторів загострень ХОЗЛ автором розроблена комплексна модель прогнозування перебігу захворювання у стабільних амбулаторних пацієнтів з урахуванням локальних порушень у органах дихання, системних проявів та наявності коморбідної патології. Під час проспективного дослідження підтверджено висока чутливість, специфічність та точність запропонованої моделі.

Модель визначення ризику госпіталізації внаслідок загострення ХОЗЛ із застосуванням обраних діагностичних ознак продемонструвала специфічність у 96,8 %, її інтегративна загальна точність становила 89,5 %.

У розділі 7 «**Оптимізація лікування хворих на ХОЗЛ з урахуванням особливостей функціональних та лабораторних характеристик пацієнтів**» представлені результати обстеження хворих з ознаками втоми дихальної мускулатури та високим рівнем сурфактантного білка Д у венозній крові. На підставі результатів проспективного дослідження автор дійшла до висновку, що такі лабораторно-функціональні ознаки слід використовувати як додаткові критерії для призначення комбінації інгаляційних кортикостероїдів/β₂-agonістів тривалої дії. Такий підхід дозволив індивідуалізувати лікувальну тактику ведення хворих на ХОЗЛ.

У заключному розділі «**Аналіз та обговорення результатів дослідження**» грамотно та послідовно узагальнені та співставлені з літературними даними всі отримані дисеранткою результати, що свідчить про високу аналітичну здатність автора та глибоке володіння матеріалом.

Висновки та практичні рекомендації ґрунтуються на отриманих результатах дослідження, чітко сформульовані, відповідають меті та завданням дослідження.

Список літератури містить велику кількість нових робіт, що вийшли навіть протягом останнього року; загалом нараховує 541 джерело, з них 47 – вітчизняних, 494 – іноземних.

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

Дисертація К. Ю. Гашинової ґрунтується на достатньому клінічному матеріалі та виконана на сучасному науковому та методичному рівні. Формування груп і підгруп дослідження є розумним та відповідним до мети роботи. Обстеження хворих проведено з використанням сучасних технологій; методики, що застосовувались, є інформативними. У роботі для обробки даних використовувались надійні методи параметричної та непараметричної

статистики, що надало можливість вважати отримані результати достовірними. Висновки та практичні рекомендації є обґрунтованими та мають наукову й практичну цінність.

У даній роботі не використовувались матеріали кандидатської дисертації здобувача.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення.

Загальне враження від дисертаційної роботи та автореферату цілком позитивне. Виявлені поодинокі стилістичні та технічні помилки не носять принципового характеру та не впливають на якість проведеного наукового дослідження.

У ході аналізу дисертації виникли наступні дискусійні запитання:

1. Чому при оцінці локального ураження бронхо-легеневої системи Ви надали перевагу вивченю рівню сурфактантного білка Д у крові, а не у бронхо-альвеолярному лаважі?
2. Чим Ви можете пояснити високу ефективність фіксованої комбінації інгаляційних кортикостероїдів/ β 2-агоністів тривалої дії у хворих на ХОЗЛ з ознаками втоми дихальної мускулатури?

Відповідність роботи вимогам МОН України.

На підставі вивчення дисертації Гашинової Катерини Юріївни «Хронічне обструктивне захворювання легень: прогнозування перебігу та оптимізація терапії з урахуванням локального ураження та системних проявів» можна зробити висновок, що вищезазначена робота є завершеною кваліфікаційною науковою працею, яка розв'язує актуальну проблему сучасної пульмонології – розробку лікувально-діагностичної тактики ведення хворих на ХОЗЛ шляхом побудови моделей прогнозування ризику загострення та госпіталізації з урахуванням виразності локального ураження і системних проявів у амбулаторних та стаціонарних хворих на ХОЗЛ.

Дисертація оформлена відповідно до вимог ДАК МОН України.

За актуальністю, рівнем та достовірністю проведених досліджень, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням, повнотою викладення отриманих даних у наукових фахових виданнях дисертація відповідає вимогам п. 9 та 10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.27 – пульмонологія.

ОФІЦІЙНИЙ ОПОНЕНТ

**Завідувач кафедри пропедевтики
внутрішньої медицини
Вінницького національного медичного
Університету ім. М. І. Пирогова
професор, доктор медичних наук**

Ю. М. Мостовой

