

Бх № 39 ф від 16.05.19

ВІДГУК

офіційного опонента

**Мостового Юрія Михайловича, доктора медичних наук,
професора, завідувача кафедри пропедевтики внутрішньої медицини,
державного вищого навчального закладу «Вінницький національний
медичний університет імені М. І. Пирогова» на дисертаційну роботу
Коваль Дар'ї Сергіївни на тему «Диференційований підхід до терапії
хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у залежності від
рівнів маркерів фіброзування та запалення» подану на здобуття
наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.27 –
пульмонологія**

Актуальність теми

Розуміння клінічних проявів хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) різко змінилося за останні два десятиліття. У визначенні тяжкості перебігу хвороби перейшли від оцінки лише виразності обмеження потоку повітря (центрічний погляд на захворювання) до усвідомлення того, що ХОЗЛ є складним і гетерогенним захворюванням. Так, ХОЗЛ – це результат складного набору взаємодій між навколишнім середовищем та індивідуальним генетичним фоном хворого.

Значення термінів «складне» і «гетерогенне» може бути не відразу очевидне. Так, «складне» означає, що ХОЗЛ має декілька компонентів з нелінійними динамічними взаємодіями, тоді як "гетерогенність" вказує на те, що не всі ці компоненти присутні у всіх хворих або, у даного конкретного хворого, складність і неоднорідність пояснює і обґруntовує необхідність персоналізації оцінки стану та лікування хворих на ХОЗЛ.

Не існує такого поняття, як біомаркери ХОЗЛ. Різні біомаркери будуть необхідні для оцінки різних компонентів даного гетерогенного захворювання.

Оскільки фіброз та запалення є ключовими ланками незворотних змін у тканинах легень, значний інтерес для дослідників становлять біомаркери фіброзування та запалення, рівні яких можуть бути враховані при підборі персоніфікованої терапії хворим на ХОЗЛ.

Усе вищезазначене й обґрунтовує актуальність обраної теми дисертації.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами

Дисертація є завершеною науково-дослідною роботою та є фрагментом планової комплексної науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини 1 Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України» «Визначення особливостей клініки, діагностики, лікування та медичної реабілітації хворих при захворюваннях бронхолегеневої системи», (2014–2018 pp.), № державної реєстрації 0114U005305.

Наукова новизна отриманих результатів.

Вперше встановлено наявність комплексного взаємозв'язку між маркерами системного запалення (С-РП, САА), профібротичним цитокіном (ТФР- β_1), виразністю симптомів захворювання та показниками вентиляційної функції легень, хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу.

Вперше за допомогою кластерного аналізу визначені дві когорти хворих на ХОЗЛ: одна – з високою виразністю симптомів, низькими функціональними показниками ($OFB_1 \leq 50\%$ належної величини), низькими рівнями маркерів системного запалення та високим рівнем ТФР- β_1 ; інша когорта – з низькою виразністю симптомів, високими функціональними показниками ХОЗЛ ($OFB_1 > 50\%$ належної величини), високими рівнями маркерів системного запалення та низьким рівнем ТФР- β_1 .

Визначено, що високий сироватковий рівень ТФР- β_1 може відображати низький рівень зворотності бронхіальної обструкції.

Запропоновано використання рівнів ТФР- β_1 та САА, як додаткових критеріїв тяжкості перебігу ХОЗЛ.

Розроблено рекомендації, щодо персоніфікації лікувальної програми для хворих на ХОЗЛ у залежності від рівнів маркерів системного запалення (С-РП та САА) та фіброзування (ТФР- β_1).

Практичне значення одержаних результатів

Для оцінки тяжкості перебігу ХОЗЛ, крім виразності симптомів, кількості загострень за минулий рік, рекомендується додатково визначати рівні СРП, САА та ТФР- β_1 .

Встановлено, що хворі на ХОЗЛ з $\text{OFB}_{1\text{пре}} \leq 50\%$ належного, а $\text{OFB}_{1\text{пост}} \geq 50\%$ належного, повинні бути обстежені на виразність системного запалення шляхом визначення рівнів маркерів САА та СРП. При підвищенному рівні маркерів системного запалення розглянути питання про додаткове призначення ІГКС.

Для визначення виразності процесів фіброзування у хворих на ХОЗЛ рекомендується визначати рівень ТФР- β_1 .

Отримано патент України на корисну модель «Спосіб диференційної діагностики ступенів тяжкості перебігу хронічного обструктивного захворювання легень» № UA120444 U.

Обґрунтована доцільність динамічного визначення рівнів маркерів системного запалення на етапах спостереження хворих на ХОЗЛ.

Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків та рекомендацій

Дисертаційна робота виконана на сучасному науково-методичному рівні і базується на достатній кількості клінічних спостережень, що дозволило провести належну статистичну обробку та отримати вірогідні результати.

Методи дослідження, що використані в роботі, є сучасними, інформативними і адекватні поставленим меті і завданням.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням пакету програм EXCEL-2007 ®, STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., серійний № AGAR909E415822FA).

Усі обстежені дали письмову згоду на проведення дослідження. Результати проведених обстежень фіксувались у медичній документації. Первинна документація оформлена згідно з вимогами і повністю підтверджує всі етапи роботи.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих роботах та авторефераті

В роботах повністю відображені основні положення та матеріали дисертації. Автореферат повністю відповідає змісту дисертації.

За результатами дисертації опубліковано 10 наукових праць, серед яких 5 статей (4 – у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК України, 1 стаття – у міжнародному виданні), 5 тезів доповідей у матеріалах конгресів та науково-практичних конференцій.

Основні положення та результати дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на щорічному конгресі Європейського Респіраторного Товариства (м. Мілан, 2017 р.), науково-практичній конференції «Новини і перспективи медичної науки» (м. Дніпро, 2016 р.), науково-практичній конференції «Актуальні питання внутрішньої медицини» (м. Дніпро, 2017 р.).

Зміст та побудова дисертації

Дисертаційна робота викладена на 151 сторінці друкованого тексту і складається із вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій та переліку літератури, що містить 172 посилання на 18 сторінках, з яких 21 – кирилицею та 152 – латиницею. Робота ілюстрована 29 таблицями та 15 рисунками.

«Вступ» написаний змістовно і дає повну уяву про актуальність обраної теми та описує новизну роботи. У вступі подані 5 задач дослідження, розв'язання, яких спрямовані на вирішення мети роботи.

У першому розділі представлений огляд літератури, який не перевищує встановлений нормативом об'єм. Висвітлені сучасні проблеми лікування хворих на ХОЗЛ. Описані діагностична значущість та перспективи персоніфікованої терапії хворих на ХОЗЛ з урахуванням рівнів маркерів С-РП, САА, ТФР- β_1 . Проведений дисертантом аналіз літературних джерел, переважно за останні 10 років, демонструє обізнаність стосовно проблеми, яка вивчається.

У другому розділі представлений загальний дизайн дослідження, характеристика обстежених хворих та їх розподіл на групи і підгрупи на різних етапах роботи. Детально описані методи дослідження.

Другий розділ присвячений діагностичній значущості С-РП у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу. У цьому розділі було встановлено, що у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу рівень С-РП майже вдвічі вищий, ніж у здорових осіб. До того ж у хворих з тяжким перебігом ХОЗЛ рівень С-РП корелює з рівнем ОФВ₁.

У четвертому розділі міститься інформація, щодо діагностичної значущості рівнів САА а та ТФР- β_1 у хворих на хроніче обструктивне захворювання легень у стабільну фазу патологічного процесу. У цьому розділі було встановлено, що хворі з високим рівнем ТФР- β_1 мають високу виразність симптомів, низькі функціональні показники ($OFB_1 \leq 50\%$ належної величини), низькі рівні маркерів системного запалення (СРП та САА), а хворі на ХОЗЛ з низьким рівнем ТФР- β_1 , навпаки, мають низьку виразність симптомів, високі функціональні показники ($OFB_1 > 50\%$ належної величини), високі рівні СРП та САА.

П'ятий розділ присвячений впливу медикаментозної терапії на виразність клінічних проявів та рівень маркерів системного запалення, маркеру фіброзування у хворих на ХОЗЛ. У цьому розділі показано, що на

тлі базисної терапії ХОЗЛ з використанням ІГКС спостерігалося достовірне зниження рівнів маркерів системного запалення (СРП, САА), а рівень ТФР-β₁ навпаки підвищився, причому майже удвічі.

Завершує роботу розділ, який містить викладення результатів власних досліджень у порівнянні з даними літератури.

Далі наведені висновки та практичні рекомендації, які повною мірою відповідають поставленій меті, задачам дослідження і є логічним підсумком проведених досліджень.

Рекомендації щодо використання результатів дисертації у практиці

Практичні рекомендації розроблені за результатами даної роботи апробовано і впроваджено у практику закладів охорони здоров'я. Вони можуть бути використані у діяльності віддіlenь пульмонології та терапії. Наукові положення даної теми можуть бути включені до навчальних програм на профільних кафедрах вищих медичних навчальних закладів.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення

Загалом робота Коваль Дар'ї Сергіївни справляє позитивне враження. Зауваження щодо наявних у дисертаційній роботі стилістичних та орфографічних помилок не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

Також хотілося б отримати відповіді автора на наступні запитання:

1. Вказано, що деякі хворі включалися у дослідження після перенесеного загострення ХОЗЛ, у який термін після закінчення останнього загострення проводилося обстеження хворих?
2. Яка, на вашу думку, перспектива використання сироваткового амілойду А, як маркера системного запалення, у хворих на ХОЗЛ?

В цілому експертна оцінка дисертаційної роботи позитивна. Поставлені запитання та зроблені зауваження носять дискусійний характер та не знижують значення одержаних результатів.

Висновок

Дисертація Коваль Д. С. «Диференційований підхід до терапії хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у залежності від рівнів маркерів фіброзування та запалення» (науковий керівник – член-кор. НАМН України, доктор медичних наук, професор Т. О. Перцева) є завершеною науково-дослідною роботою, у якій отримані нові науково обґрунтовані результати і вирішено конкретне завдання в галузі пульмонології – удосконалення підходів до ведення хворих на ХОЗЛ шляхом оптимізації диференціальної діагностики ступенів тяжкості перебігу захворювання з урахуванням діагностичної значущості маркерів фіброзування та системного запалення.

Дисертація Коваль Д. С. відповідає спеціальності 14.01.27 – пульмонологія і профілю спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01.

За актуальністю теми, науковою новизною, обґрунтованістю результатів дослідження, теоретичним та практичним значенням дисертаційна робота відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р. і може бути подана до офіційного захисту.

Офіційний опонент

завідувач кафедри пропедевтики
внутрішньої медицини
Державного вищого навчального закладу
«Вінницький національний
медичний університет імені М. І. Пирогова»,
доктор медичних наук, професор

Ю. М. Мостовой



Підпись Ю. М. Мостовой 10.14
зарвірює
ст. кадр відділу кадрів
Вінницького національного
медичного університету
ім. М. І. Пирогова
Укрпошта
Ідент. код 02010689 * БИРПОБА * 20