

**ВІДГУК
офіційного опонента**

**Приступи Людмили Никодимівни, доктора медичних наук,
професора, завідувача кафедри внутрішньої медицини післядипломної
освіти Медичного інституту Сумського державного університету на
дисертаційну роботу Коваль Дар'ї Сергійвни 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

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є серйозною проблемою сучасної медицини через стрімке зростання захворюваності, прогресуючий перебіг, вплив на тривалість життя. На теперішній час сформоване уявлення про ХОЗЛ як мультикомплексне хронічне запальне захворювання, що призводить до не лише функціональних, а і в кінцевому результаті і структурних змін бронхів і паренхіми легень, що формує незворотний компонент бронхіальної обструкції. Стосовно запалення, яке розглядалось споконвічно як захисна реакція, стає основним механізмом патогенезу розвитку та прогресування ХОЗЛ. Окрім складності запальної реакції при ХОЗЛ, слід вказати на те, що запалення є вкрай динамічним процесом, перелік молекулярних і клітинних його учасників, їх посередників (медіаторів) на різних його етапах є неоднаковим і вони мають відмінні концентраційні та дифузійні характеристики. Запальна відповідь стає хронічною та системною, результатом чого стає ремоделювання дихальних шляхів, клінічним еквівалентом якого є незворотна бронхіальна обструкція. Тому дослідження вмісту маркерів системного запалення у хворих на ХОЗЛ є необхідним для моніторингу прогресування хвороби, вибору протизапального лікування та оцінки його ефективності. Найбільш вивченими та інформативними неінвазивними запальними маркерами при ХОЗЛ є С-реактивний протеїн (СРП) та сироватковий амілоїд А (САА), який

відноситься до найбільш чутливих реагентів гострої фази та є актуальним для оцінки ефективності протизапальної терапії у хворих на ХОЗЛ. Трансформуючий фактор росту- β_1 (ТФР- β_1), що використовується автором як маркер ремоделювання, відіграє важливу роль у молекулярних механізмах легеневого фіброзу, зокрема у міофіробластній диференціації. Інтегральне неінвазивне визначення вмісту маркерів запалення та ремоделювання дихальних шляхів поряд із оцінкою клініко-функціональних показників стану пацієнта є необхідним та актуальним для оцінки прогресування ХОЗЛ. У свою чергу, це дозволяє модифікувати лікування шляхом диференційованого впливу на гальмування запального процесу і ремоделювання дихальних шляхів, сприяє розробці персоніфікованому підходу до лікування.

Усе вищезазначене й обґруntовує 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 зв'язку між маркерами системного запалення (СРП, САА), профібротичним цитокіном (ТФР- β_1), виразністю симptomів захворювання та показниками вентиляційної функції легень у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу.

За допомогою кластерного аналізу вперше визначено дві когорти хворих на ХОЗЛ: одна – з високою виразністю симptomів, низькими

показниками функції зовнішнього дихання ($\text{ОФВ}_1 \leq 50\%$ належної величини), низьким вмістом маркерів системного запалення та високим вмістом ТФР- β_1 ; інша когорта – з низькою виразністю симптомів, вищими показниками ОФВ₁ ($> 50\%$ належної величини), вмісту маркерів системного запалення та низьким рівнем ТФР- β_1 .

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

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

Розроблено рекомендації щодо персоніфікації лікувальної програми для хворих на ХОЗЛ залежно від вмісту маркерів системного запалення (СРП та САА) та фіброзування (ТФР- β_1).

Практичне значення одержаних результатів

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

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

Для визначення виразності процесів фіброзування у хворих на ХОЗЛ рекомендовано визначати вміст ТФР- β_1 .

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

Обґрутована доцільність динамічного визначення вмісту 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.

Обрана методологія роботи, достатній обсяг клінічного та лабораторного матеріалу, застосування необхідного комплексу сучасних та інформативних досліджень, коректна статистична обробка результатів (пакет програм EXCEL-2007 ®, STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., серійний № AGAR909E415822FA)) і адекватний аналіз одержаних результатів свідчать про те, що дисертація виконана на сучасному науково-методичному рівні, а наукові положення, висновки та практичні рекомендації, що містяться в дисертації, логічно випливають із результатів досліджень, є обґрунтованими та вірогідними.

Первинна документація оформлена згідно з вимогами і повністю підтверджує всі етапи роботи.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих роботах та авторефераті

У наукових працях автора 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 тезв 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.).

Відповідність дисертації та автореферату встановленим вимогам

Дисертаційна робота Коваль Д.С. побудована відповідно до вимог щодо кандидатських дисертацій і складається зі вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали і методи дослідження», розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів, висновків та практичних рекомендацій, переліку літератури.

«Вступ» написаний відповідно до загальноприйнятих вимог і дає повне уявлення про актуальність питань, що вивчаються у дисертаційній роботі, описує новизну роботи, практичне значення обраної теми. Наведена інформація про впровадження, доповіді та публікації за темою роботи, декларується особистий внесок дисертанта.

Розділ 1 присвячений огляду літературних джерел. У цьому розділі проаналізовані сучасні погляди на діагностичну значущість біомаркерів у веденні хворих на ХОЗЛ, розглянуті сучасні підходи до лікування. Наведена інформація подається в порівняльно-аналітичній формі й ґрунтується на найавторитетніших зарубіжних та вітчизняних виданнях. Огляд літератури сприймається із цікавістю, оскільки містить у стислій лаконічній формі сучасні дані щодо вищезазначених запитань. У резюме чітко окреслені невирішені аспекти щодо даної проблеми, що і послужило підґрунттям для проведення даного дослідження.

У 2-му розділі «Матеріал та методи дослідження» представлено дизайн дослідження та формування груп обстежених хворих, описані матеріали і методи досліджень, які використані у дисертаційній роботі. Для досягнення поставленої мети та вирішення задач дисертант обрала сучасні та інформативні інструментальні та лабораторні методи досліджень.

Статистична обробка результатів проведена з використанням сучасних статистичних методів.

У 3-му розділі було проаналізовано залежність вмісту СРП від гендерно-вікових характеристик, клініко-функціонального стану обстежених хворих та рівня ОФВ₁. За даними дослідження, рівень СРП як маркера системного запалення є підвищеним у хворих на ХОЗЛ, навіть, у стабільну фазу патологічного процесу порівняно зі здоровими особами. У цілому розділ заслуговує позитивної оцінки. Суттєвих зауважень немає.

У 4-му розділі описано діагностичну значущість вмісту маркерів САА та ТФР-β₁ у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу. У цьому розділі запропоновано використовувати рівні маркерів, як додаткові критерії тяжкості перебігу хвороби. Так, ознакою найтяжчого перебігу ХОЗЛ є посилення процесів фіброзування на тлі послаблення процесів запалення. Отримані результати дають змогу заключити, що для оцінки ступеня тяжкості перебігу ХОЗЛ недостатньо лише оцінки рівня ОФВ₁. Також зазначено, що високий сироватковий вміст ТФР-β₁ може відображати виразність незворотного компоненту бронхообструкції у хворих на ХОЗЛ.

У 5-му розділі проаналізована динаміка вмісту маркерів запалення у хворих на ХОЗЛ на тлі базисної терапії. Відповідно до результатів дослідження під впливом базисної терапії, яка включає ІГКС, рівні маркерів системного запалення суттєво знижуються, в той час, як рівень ТФР-β₁ навпаки зростає. Отже, хворі на ХОЗЛ з ОФВ_{1пре} ≤ 50 % належної величини, а ОФВ_{1пост} ≥ 50 % належної величини, повинні бути обстежені на виразність системного запалення шляхом визначення рівнів маркерів САА та СРП. При підвищенному рівні маркерів системного запалення (САА = 695,3 нг/мл та СРП = 9,25 мг/л відповідно) розглянути питання про додаткове призначення ІГКС. Для визначення виразності процесів фіброзування у хворих на ХОЗЛ рекомендовано визначати рівень ТФР-β₁, який є клінічно значущим при рівні 11802,2 пг/мл.

Особливу зацікавленість викликає 6-й заключний розділ власних досліджень – «Аналіз та обговорення результатів», в якому автор послідовно та логічно відображає актуальність, мету, завдання, наукову новизну, найсуттєвіші результати та практичне значення роботи. У розділі вдало здійснено комплексний аналіз та узагальнення отриманих даних, послідовно інтерпретовано результати власних досліджень з урахуванням даних літератури та можливостей сучасних методів дослідження.

Висновки ґрунтуються на отриманих даних дослідження, є об'єктивними, мають наукову новизну і відповідають поставленим завданням. Практичні рекомендації розроблено, апробовано та впроваджено у роботу лікувально-профілактичних закладів держави.

Список літератури відображає сучасну інформацію щодо проблеми, яка вивчалась.

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 широко використані у практичній діяльності відділень пульмонології та терапії. Наукові положення даної теми можуть бути включені до навчальних програм на профільніх кафедрах вищих медичних навчальних закладів.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту та оформлення

Матеріали дисертаційної роботи спровокають позитивне враження і дозволяють надати позитивну оцінку дослідженю Коваль Дар'ї Сергіївни. Суттєвих зауважень до тексту та результатів дисертаційної роботи, а також автореферату немає. Зустрічаються окремі стилістичні помилки та громіздкі речення, втім вказані зауваження непринципові і не знижують загальної цінності роботи.

Також хотілося б отримати відповіді автора на наступні запитання:

1. Наскільки висока інформативність сироваткових маркерів запалення (СРП, САА) для оцінки активності запалення у дихальних шляхах, а також маркера фіброзування ($\text{TФР-}\beta_1$) – для оцінки ремоделювання? Які проведені дослідження у світі, що підтверджують можливість застосування даних неінвазивних методів?
2. Як Ви можете пояснити підвищення вмісту $\text{TФР-}\beta_1$ на тлі комбінованої базисної терапії хворих на ХОЗЛ, яка включала іГКС? Наскільки ефективними є іГКС щодо зниження маркерів фіброзування, у тому числі $\text{TФР-}\beta_1$, згідно даних інших вчених?
3. Чи доцільним згідно сучасних рекомендацій є призначення іГКС хворим на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу?

У цілому оцінка дисертаційної роботи позитивна. Поставлені запитання та зроблені зауваження, що виникли у процесі рецензування дисертаційної роботи, не носять принципового характеру та не знижують значення одержаних дисертантом результатів.

Висновок

Дисертація Коваль Дар'ї Сергіївни «Диференційований підхід до терапії хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у залежності від рівнів маркерів фіброзування та запалення», що виконана під керівництвом члена-кореспондента НАМН України, доктора медичних наук, професора Тетяни Олексіївни Перцевої є завершеною науково-дослідною роботою, у якій отримані нові науково обґрунтовані результати і вирішено конкретне завдання в галузі пульмонології – удосконалено підхід до ведення хворих на ХОЗЛ шляхом оптимізації диференціальної діагностики ступенів тяжкості перебігу захворювання з урахуванням діагностичної значущості маркерів фіброзування та системного запалення.

За своєю актуальністю, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю, об'ємом і методичним рівнем виконаних досліджень, достатністю та повнотою друкованих праць, дисертаційна робота відповідає вимогам п. 11 постанови Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р. «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.27 – пульмонологія.

Офіційний опонент

завідувач кафедри внутрішньої медицини
післядипломної освіти
Медичного інституту
Сумського державного університету,
доктор медичних наук, професор

Приступа Л. Н.

