

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри загальної практики – сімейної медицини Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна МОН України **Ніколенка Євгенія Яковича**

на дисертаційну роботу Меленевиц Анастасії Ярославівни на тему:
«Діагностична та прогностична роль інтерлейкіну-18 та інтерлейкіну-10 при хронічному обструктивному захворюванні легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою» подану до захисту в спеціалізовану вчену раду Д 64.600.04 при Харківському національному медичному університеті МОЗ України на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 - внутрішні хвороби

Актуальність теми дисертації

Проблема, якій присвячена дисертаційна робота Меленевиц Анастасії Ярославівни, є актуальною, оскільки на сьогоднішній день немає системного підходу до ведення пацієнтів із коморбідною патологією, у структурі якої провідні позиції займає патологія бронхолегеневої системи у поєднанні з кардіоваскулярними захворюваннями. Наявність двох та більше нозологій у хворого супроводжується дещо іншими клінічними особливостями перебігу наявних хвороб, що може значно ускладнювати ситуацію, викликати торпідність до терапії та погіршувати прогноз.

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) та гіпертонічна хвороба (ГХ) залишаються найбільш поширеними захворюваннями дорослого населення. Висока частота поєднання цих хвороб є відображенням існування патогенетичних взаємозв'язків між ними. Хронічне системне запалення є однією з важливих передумов прогресування кардіореспіраторних проявів та формування легеневої і серцевої недостатностей у пацієнтів з ХОЗЛ на тлі ГХ. Враховуючи сучасні уявлення про гетерогенність перебігу ХОЗЛ у поєднанні з ГХ, необхідно виокремлювати хворих із подібними патофізіологічними механізмами формування захворювання на підставі аналізу прогностично-значущих біомаркерів.

Відомо, наскільки величезну актуальність має питання своєчасної діагностики ХОЗЛ та ГХ, оскільки за умов співіснування цих захворювань суттєво зростає кардіоваскулярний ризик. Усі неуспішні спроби лікування цих хворих зумовлені насамперед запізненим виявленням поєднаної патології. Ефективність ранньої діагностики перебігу та профілактики прогресування ХОЗЛ з ГХ може бути істотно підвищена за умов розробки патогенетичнообґрунтованої стратегії з урахуванням клініко-функціонального стану пацієнтів, параметрів дихальної та серцево-судинної систем. Практичний досвід ведення цієї категорії пацієнтів свідчить про розбіжності між функціональним станом легень та вираженістю симптомів, зокрема ступінь задишки не корелює з показниками бронхіальної прохідності, а саме об'ємом форсованого видиху в першу секунду. Пояснити це насамперед можна тим, що кожній людині властиві індивідуальні компенсаторні можливості. Клініко-функціональний стан конкретного хворого залежить від комплексу патогенетичнопов'язаних факторів. Згідно з GOLD–2017 розподілення хворих на ХОЗЛ на клінічні групи базується виключно на даних суб'єктивних проявів (сприйняття пацієнтом) хвороби та історії загострень. Тому, актуальним є співставляти об'єктивні дані стану пацієнтів з результатами оцінки якості життя за опитувальниками. Отже, діагностика та прогнозування перебігу ХОЗЛ у поєднанні з ГХ повинні ґрунтуватися на персоніфікованому підході.

Аналізуючи вищенаведене, можна зробити висновок, що представлена дисертаційна робота присвячена вивченню актуальної проблеми сучасної медичної науки і практики, яка диктує необхідність пошуку шляхів оптимізації ранньої діагностики та прогнозування характеру перебігу ХОЗЛ поєданого з ГХ.

Зв'язок теми дисертації з планом наукових робіт

Дисертаційну роботу виконано у межах науково-дослідної роботи кафедри внутрішніх та професійних хвороб Харківського національного

медичного університету МОЗ України «Удосконалення оцінки кардіоваскулярного ризику при хронічному обструктивному захворюванні легень» (номер державної реєстрації 0116U004989; 2015–2018 рр.). Здобувач є співвиконавцем зазначеної НДР.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, викладених в дисертаційній роботі

Наукові положення та висновки дисертаційної роботи повністю відповідають цілям і завданням дослідження. Дисертаційна робота виконана на достатньому методичному рівні з використанням комплексу сучасних загальноклінічних, лабораторних (в т. ч. імуноферментних), інструментальних і статистичних методів дослідження. Це дозволило автору отримати достовірні дані та обґрунтувати положення, висновки і практичні рекомендації.

Наукова новизна

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів полягає у тому, що автором вперше встановлено роль ІЛ-18 та співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 як прогностичних маркерів характеру перебігу ХОЗЛ у поєднанні з ГХ.

Уперше визначено взаємозв'язок клінічних показників і структурно-функціональних параметрів серця із рівнями ІЛ-18 та ІЛ-10 у пацієнтів на ХОЗЛ із супутньою ГХ. Погіршення стану пацієнтів – збільшення задишки, зниження толерантності до фізичних навантажень, більш виражені структурно-функціональні зміни правих відділів серця – асоціюється з активацією системного запалення, підвищенням ІЛ-18 та зменшенням ІЛ-10, в умовах коморбідності.

Доведено, що десатурація на тлі фізичного навантаження супроводжується дисбалансом у формуванні запальної відповіді зі зростанням прозапального ІЛ-18 та зниженням протизапального ІЛ-10.

Виявлено особливості структурно-функціонального стану серця у хворих на ХОЗЛ із супутньою ГХ – частіше зустрічаються глибокі та прогностично несприятливі типи ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ), спостерігаються більш виражені ознаки перевантаження правих відділів серця та порушення діастолічної функції обох шлуночків. Десатурація при ходьбі у пацієнтів з поєднанням ХОЗЛ та ГХ асоціюється зі зростанням ознак перевантаження правих відділів серця.

Встановлено залежність між рівнями ІЛ-18 і ІЛ-10 та результатом оцінки якості життя за опитувальником Clinical COPD Questionnaire (CCQ), що свідчить про погіршення клініко-функціональних показників, зниження толерантності до фізичних навантажень при більшій активації системного запалення в умовах коморбідності.

Означена наукова новизна роботи підтверджена 2 патентами України на корисну модель.

Практичне значення результатів дослідження

Практичне значення роботи полягає у обґрунтуванні доцільності визначення рівня співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10, що дозволяє лікарю практичних закладів охорони здоров'я підвищити ефективність ранньої діагностики та прогнозування характеру перебігу захворювання у пацієнтів на ХОЗЛ із супутньою ГХ. Зростання співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 більше 42,66 (чутливість – 82,1%, специфічність – 82,9%; $p < 0,001$) асоційовано з несприятливим перебігом коморбідної патології, що супроводжується зниженням толерантності до фізичних навантажень, десатурацією, ремоделюванням бронхолегеневої та серцево-судинної систем у вигляді емфізематозних змін, ознак перевантаження правих відділів серця тиском.

Проведення комплексної оцінки клініко-функціонального стану пацієнтів із визначенням наявності десатурації сприяє покращенню діагностики характеру перебігу захворювання у пацієнтів на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ.

Встановлені особливості структурно-функціональних характеристик міокарда у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ за даними ЕхоКГ дають можливість лікарю загальної практики сімейної медицини, терапевту, пульмонологу та кардіологу своєчасно визначити прогноз щодо подальшого перебігу коморбідної патології.

Для опитувальника з оцінювання якості життя ССQ встановлено предиктивний потенціал щодо характеру перебігу ХОЗЛ із супутньою ГХ, що дозволяє лікарю практичної ланки покращити якість діагностики перебігу поєднаної патології. Значення сумарного балу ССQ $>2,8$ (чутливість – 78,6%, специфічність – 61%; $p=0,001$) або балу ССQ за доменом «функціональний стан» $>2,25$ (чутливість – 100%, специфічність – 61%; $p<0,001$) має предиктивну інформативність щодо несприятливого перебігу захворювання із ознаками перевантаження правих відділів серця тиском, десатурацією на тлі фізичного навантаження та емфізематозними змінами.

Результати дослідження впроваджені в практичну роботу терапевтичних відділень наступних лікувальних закладів: Науково-дослідного інституту гігієни праці та професійних захворювань Харківського національного медичного університету, КНП Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня», Військово-медичний клінічний центр Північного регіону, КНП «Міська клінічна багатопрофільна лікарня № 25» Харківської міської ради, КЗОЗ «Мереф'янська центральна районна лікарня», КНП «Міська поліклініка № 5» Харківської міської ради та у навчальний процес кафедри внутрішніх та професійних хвороб Харківського національного медичного університету, що підтверджено відповідними актами про впровадження.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті

Основні положення дисертаційної роботи достатньо повно представлені в надрукованих працях. За темою дисертаційного дослідження опубліковано 17

наукових робіт, у тому числі 6 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, з яких 1 стаття в іноземному виданні, 2 – індексовані в міжнародних наукометричних базах Scopus та Web of Science, 2 – одноосібно; 9 тез доповідей. Отримано 2 патенти України на корисну модель.

У роботах всебічно представлені результати, отримані дисертантом в процесі дослідження. Автореферат містить всі основні матеріали дослідження, наведені в дисертації.

Загальна характеристика змісту дисертаційної роботи, зауваження щодо її оформлення

Матеріали дисертаційної роботи викладені українською мовою на 235 сторінках друкованого тексту. Структура роботи традиційна для дисертаційних досліджень та складається з анотації, списку публікацій, змісту, переліку скорочень, вступу, огляду літератури (розділ 1), опису матеріалів та методів дослідження (розділ 2), 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження (розділ 8), висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, який налічує 322 найменування. Результати дослідження оформлені достатньою кількістю таблиць та рисунків.

У **вступній частині** роботи достатньо переконливо доведено актуальність вибраного наукового напрямку, обґрунтовано доцільність проведення дослідження, чітко сформульовано мету та завдання дисертаційної роботи, об'єкт і методи дослідження, представлено новизну, практичне значення результатів, особистий внесок здобувача, впровадження у практику результатів дослідження, апробацію та публікації по дисертації.

Огляд літератури містить змістовний аналіз сучасних даних про патофізіологічні та клінічні аспекти ХОЗЛ у поєднанні з ГХ. Дані, представлені автором обумовлюють необхідність проведення дослідження та вдосконалення існуючих методів діагностики та прогнозування перебігу ХОЗЛ у поєднанні з ГХ.

У розділі «Матеріали та методи дослідження» автор наводить клінічну характеристику хворих та докладно характеризує всі використані методи дослідження. Цей розділ підтверджує виконання роботи на достатній кількості спостережень з використанням сучасних лабораторних та інструментальних методів, які є адекватними, високоінформативними та відповідають поставленим у дисертаційній роботі завданням.

Третій розділ складається з 3 підрозділів та присвячений вивченню перебігу захворювання, толерантності до фізичних навантажень та якості життя хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ.

Четвертий розділ містить характеристику структурно-функціональних змін міокарда у обстежених хворих.

П'ятий розділ дисертаційної роботи присвячено вивченню рівнів інтерлейкіну-18 (ІЛ-18) та інтерлейкіну-10 (ІЛ-10). Встановлено, що поєднаний перебіг ХОЗЛ з ГХ супроводжується більш вираженою активністю системного запалення та компенсаторної відповіді зі зростанням ІЛ-18 та ІЛ-10. Десатурація на тлі фізичного навантаження у коморбідних пацієнтів асоційована з дисбалансом запальної відповіді зі зростанням прозапального ІЛ-18 та зниженням протизапального ІЛ-10.

У шостому розділі представлено аналіз рівней співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 в залежності від особливостей клінічного перебігу захворювання, толерантності до фізичних навантажень, якості життя та показників структурно-функціонального стану серця пацієнтів на ХОЗЛ із супутньою ГХ.

Сьомий розділ містить аналіз прогностичних властивостей ІЛ-18 та співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 щодо характеру перебігу коморбідної патології. Також визначено прогностичні властивості опитувальника з якості життя Clinical COPD Questionnaire щодо характеру перебігу ХОЗЛ у поєднанні з ГХ.

Дисертація закінчується змістовним, досить лаконічним, обґрунтованим розділом «**Аналіз і узагальнення результатів дослідження**». Цей розділ

відображує суть роботи та дозволяє оцінити повноту виконання поставлених завдань.

Висновки та практичні рекомендації відповідають отриманим результатам та меті дисертаційної роботи.

Список використаних джерел містить достатню кількість сучасних вітчизняних (101 найменування) та закордонних (221 найменування) літературних посилань.

Таким чином, дисертація побудована за класичною схемою, містить усі необхідні розділи, та в цілому є завершеною науковою роботою.

Зміст автореферату ідентичний основним положенням дисертації і разом з науковими публікаціями повністю відображує основний зміст роботи. Автореферат оформлений відповідно до існуючих вимог до кандидатських дисертаційних робіт.

Недоліки та зауваження щодо оформлення і змісту дисертаційної роботи. Недоліків принципового характеру у дисертаційній роботі немає, але слід відмітити наявність деяких зауважень, що не зменшують значення дослідження. Шостий розділ, який присвячений аналізу рівней співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 в залежності від особливостей клінічного перебігу захворювання, толерантності до фізичних навантажень, якості життя та показників структурно-функціонального стану серця пацієнтів на ХОЗЛ із супутньою ГХ, містить таблиці (Таблиця 6.2, Таблиця 6.3), дещо перенавантажені матеріалом, що ускладнює сприйняття матеріалу.

Під час ознайомлення з дисертаційною роботою виникли такі питання:

1. Яким чином Ви проводили верифікацію діагнозу «ХОЗЛ»? Які препарати Ви використовували для проведення базисної терапії ХОЗЛ GOLD 2, групи В і в яких дозах?

2. Чим Ви пояснюєте прогностичний потенціал ІЛ-18 та співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 у діагностиці ХОЗЛ у поєднанні з ГХ?

Висновок

Дисертаційна робота Меленевич Анастасії Ярославівни «Діагностична та прогностична роль інтерлейкіну-18 та інтерлейкіну-10 при хронічному обструктивному захворюванні легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою», що подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 - внутрішні хвороби, є закінченою самостійною кваліфікаційною науково-дослідною роботою, яка виконана з використанням сучасних методів дослідження, містить актуальні, нові, обґрунтовані, раніше не захищені наукові положення.

За своїм обсягом, рівнем досліджень, науковою новизною та практичною значущістю отриманих результатів дисертаційна робота Меленевич Анастасії Ярославівни «Діагностична та прогностична роль інтерлейкіну-18 та інтерлейкіну-10 при хронічному обструктивному захворюванні легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою» у повній мірі відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», регламентованого Постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567 зі змінами згідно Постанови Кабінету Міністрів України від 19 серпня 2015 року № 656 щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата наук та паспорту спеціальності 14.01.02 – внутрішні хвороби, а її автор заслуговує на її присудження.

Офіційний опонент,
завідувач кафедри загальної практики –
сімейної медицини
Харківського національного університету
імені В. Н. Каразіна МОН України,
доктор медичних наук, професор



Є. Я. Ніколенко

*Згідно з проф. Ніколенко Є. Я.
завідувач кафедри загальної практики – сімейної медицини
Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна МОН України,
доктор медичних наук, професор*