

## ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, завідувача відділу клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України» Рудика Юрія Степановича 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

Тема дисертаційної роботи Меленевиц А. Я. є актуальною, тому що присвячена оптимізації діагностики та прогнозування перебігу поєднаної кардіореспіраторної патології, а саме хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та гіпертонічної хвороби (ГХ). Всесвітня організація охорони здоров'я відмічає неухильне зростання поширеності ХОЗЛ. Початкові стадії захворювання часто залишаються не діагностованими, оскільки хворі звертаються за медичною допомогою на пізніх стадіях захворювання з вираженими клінічними проявами – задишкою та кашлем, що заважають їх повсякденній діяльності. На ГХ страждає майже третина дорослого населення. За даними Глобальної ініціативи з ХОЗЛ 2018 року ГХ є найчастішою коморбідною патологією у хворих на ХОЗЛ, що несприятливо впливає на їх прогноз. Формуванню поєднаної патології, ХОЗЛ і серцево-судинних захворювань, сприяє наявність спільних чинників та механізмів патогенезу. Тривале підтримання хронічного системного запалення низької інтенсивності є основою прогресування захворювання в умовах коморбідності. Пацієнти

на ХОЗЛ із ГХ характеризуються вищим ризиком кардіоваскулярних ускладнень та провідною причиною їх смерті є серцево-судинні ускладнення. Питання ранньої діагностики та прогнозування характеру перебігу цієї коморбідної патології залишаються відкритими.

Спираючись на сучасні уявлення про складність патогенезу ХОЗЛ та аналізуючи різноманітність перебігу захворювання у пацієнтів з ХОЗЛ на тлі ГХ, необхідно удосконалювати діагностичну тактику за рахунок пошуку зв'язків між клініко-функціональними показниками пацієнтів, спірографічними даними, параметрами структурно-функціонального стану міокарда та патофізіологічними механізмами формування поєднаної патології. Баланс між про- та протизапальною ланками є основою регуляції запальної відповіді, що визначає подальший характер перебігу захворювання. Інтерлейкін-18 (ІЛ-18) один з перших залучається у прозапальну відповідь організму та стимулює продукцію великої кількості імунорегуляторних медіаторів. Інтерлейкін-10 (ІЛ-10) є протизапальним цитокіном, який пригнічує надмірне вироблення прозапальних цитокінів, у тому числі цитокінів сімейства ІЛ-1, до якого належить ІЛ-18.

На даний час остаточно не визначено роль ІЛ-18 та співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 при ХОЗЛ у поєднанні з ГХ, особливо їх взаємозв'язок з клінічними даними, функціональним станом пацієнтів, параметрами функції зовнішнього дихання та структурно-функціональними показниками серця, потребують уточнення аспекти ранньої діагностики та прогнозування характеру перебігу поєднаної патології.

Саме вирішенню цих актуальних питань присвячена дисертаційна робота.

**Зв'язок теми дисертації з науковими державними та галузевими програмами та планами**

Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи (НДР) кафедри внутрішніх та професійних хвороб Харківського національного медичного університету МОЗ України: «Удосконалення оцінки кардіоваскулярного ризику при хронічному обструктивному захворюванні легень» (2015–2018 рр., № державної реєстрації 0116U004989;). Здобувач була співвиконавцем зазначеного вище наукового дослідження та особисто провела аналіз наукової літератури щодо впливу системного запалення на перебіг ХОЗЛ у поєднанні з ГХ, виконала патентно-інформаційний пошук, брала участь у проведенні відбору тематичних хворих, аналізі отриманих результатів дослідження, статистичній обробці, написанні наукових праць та впровадженні результатів дослідження в заклади практичної охорони здоров'я.

#### **Наукова новизна дисертаційної роботи**

Автором було вперше встановлена 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.

Виявлені особливості структурно-функціонального стану серця у хворих на ХОЗЛ із супутньою ГХ – частіше зустрічаються глибинні 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.

Автором дисертаційної роботи було 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.

Наукова новизна роботи підтверджена 2 патентами України на корисну модель.

### **Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації**

Наукові положення, висновки та рекомендації, представлені в дисертаційній роботі, відповідають цілям і завданням дослідження та базуються на обстеженні достатньої кількості пацієнтів (100 хворих на ХОЗЛ, з яких 69 – із супутньою ГХ). В роботі використані сучасні методи дослідження: загальноклінічні, лабораторні (в т. ч. імуноферментні), інструментальні та статистичні.

Використані методи є повністю адекватними для отримання необхідних результатів дослідження та їх правильного тлумачення. Дисертантом проаналізовано отримані дані, проведено їх співставлення з даними сучасної світової літератури з урахуванням стану проблеми на сьогоднішній день. Висновки і практичні рекомендації надають чітку відповідь на поставлену мету, завдання дослідження та повністю відповідають змісту роботи. Отже, дисертаційна робота виконана на високому науково-

методичному рівні, а її положення достатньою мірою обґрунтовані та достовірні.

### **Практичне значення результатів дослідження**

За результатами проведеного дослідження автором була обґрунтована доцільність визначення рівня співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 для підвищення ефективності ранньої діагностики та прогнозування характеру перебігу захворювання у пацієнтів на ХОЗЛ із ГХ. Зростання співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 більше 42,66 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.

Дисертантом було підтверджено доцільність проведення комплексної оцінки клініко-функціонального стану пацієнтів із визначенням наявності десатурації, що 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 автором встановлено прогностичний 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 або балу ССQ за доменом «функціональний стан» > 2,25 має предиктивну інформативність щодо несприятливого перебігу

захворювання із ознаками перевантаження правих відділів серця тиском, десатурацією на тлі фізичного навантаження та емфізематозними змінами.

Результати дослідження були впроваджені в практику 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**

За темою дисертаційної роботи опубліковано 17 наукових праць: 6 статей у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 стаття в іноземному виданні, 2 – індексовані в міжнародних наукометричних базах Scopus та Web of Science, 2 – одноосібно, 2 деклараційних патенти України на корисну модель, 9 тез у матеріалах конгресів та наукових конференцій.

Автореферат відображує всі головні положення дисертації.

#### **Характеристика змісту дисертаційної роботи, зауваження щодо її оформлення**

Дисертаційна робота викладена на 235 сторінках машинописного тексту, складається з анотації, списку публікацій, змісту, переліку скорочень, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, п'яти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення

власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та одного додатку.

Список використаних джерел містить 322 найменування, з них 101 кирилицею та 221 латиницею. Робота ілюстрована 42 рисунками та 50 таблицями.

У вступі автор детально обґрунтовує актуальність обраної теми наукового дослідження, визначає завдання й мету роботи, розкриває сучасний стан проблеми вивчення нових аспектів формування ХОЗЛ та ГХ.

У першому розділі – огляді літератури представлений ретельний аналіз сучасних літературних джерел за темою дослідження. Розділ складається з 5 підрозділів. Автор висвітлює дані про сучасний погляд на проблему ХОЗЛ у поєднанні з ГХ. Огляд містить сучасну інформацію стосовно патогенетичних та клінічних аспектів формування ХОЗЛ у поєднанні з ГХ, взаємозв'язок запальних біомаркерів з виникненням та прогресуванням цієї коморбідної патології.

Другий розділ дисертації присвячений матеріалам і методам дослідження та включає клінічну характеристику обстежених пацієнтів, детальний опис клінічних, лабораторних, інструментальних методів дослідження та аналітико-статистичних методів обробки результатів.

Третій розділ містить результати власних досліджень та складається з 3 підрозділів. Представлено клінічну характеристику обстежених хворих, результати 6-хвилинного тесту з ходьбою із аналізом ступеня задишки та сатурації до і після тестування. Оцінено BODE індекс та визначено якість життя пацієнтів на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ за сучасними респіраторними опитувальниками – COPD Assessment Test (CAT) та Clinical COPD Questionnaire (CCQ).

Четвертий розділ дисертаційної роботи присвячено особливостям структурно-функціональних змін міокарда у хворих з ХОЗЛ на тлі ГХ.

Встановлено, що поєднаний перебіг супроводжується вірогідним підвищенням несприятливих форм ремоделювання лівого шлуночка - концентричної та ексцентричної гіпертрофії. Дослідження взаємозв'язків показників структурно-функціонального стану серця зі спірографічними параметрами у коморбідних пацієнтів виявило зв'язок зростання бронхообструкції, особливо за рахунок зниження швидкісних показників на рівні середніх та дрібних бронхів, із підвищенням навантаження на праві відділи серця. Автором виявлено, що десатурація на тлі фізичного навантаження у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ асоціювалася з більш вираженими ознаками перевантаження правих відділів серця. У хворих основної групи встановлено вираженіші порушення діастолічної функції лівого та правого шлуночків.

П'ятий розділ містить інформацію про рівні ІЛ-18 та ІЛ-10 у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ. Автором встановлено зростання концентрацій ІЛ-18 та ІЛ-10 в сироватці крові хворих із коморбідною патологією. Отже, поєднаний перебіг ХОЗЛ з ГХ супроводжується більш вираженою активністю системного запалення та компенсаторної відповіді. Десатурація на тлі фізичного навантаження у коморбідних пацієнтів асоційована з дисбалансом запальної відповіді зі зростанням прозапального ІЛ-18 та зниженням протизапального ІЛ-10.

Шостий розділ дисертант присвятив 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 хворих на ХОЗЛ із супутньою ГХ. Автором встановлено, що зростання співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 було асоційовано з погіршенням клінічного стану хворих на поєднану патологію – зниженням толерантності до фізичних навантажень, збільшенням рівня задишки та десатурацією при ходьбі, зростанням індексу BODE, зниженням якості життя за доменом «функціональний



стан» опитувальника ССQ. Було виявлено зв'язок між співвідношенням ІЛ-18/ІЛ-10 та перевантаженням правих відділів серця тиском у пацієнтів на коморбідну патологію.

У цьому розділі представлено аналіз прогностичних властивостей ІЛ-18 та співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 щодо перебігу ХОЗЛ у поєднанні з ГХ. За даними ROC-аналізу автором встановлено високу прогностичну значущість рівня ІЛ-18 більше 3162 пг/мл та значення співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10 більше 42,66 щодо несприятливого перебігу ХОЗЛ на тлі ГХ з десатурацією при ходьбі, розвитком емфіземи легень та ознаками перевантаження правих відділів серця тиском. Отже, кращу предиктивну інформативність щодо несприятливого перебігу коморбідної патології виявлено для співвідношення ІЛ-18/ІЛ-10.

Восьмий розділ – «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» відображає отримані власні результати в контексті співставлення їх із результатами вітчизняних та іноземних науковців. Цей розділ справляє цілком позитивне враження чіткістю, лаконічністю та повнотою викладу матеріалу.

Висновки і практичні рекомендації відображають у повному обсязі зміст дисертаційної роботи та відповідають поставленим меті та завданням. Основні положення автореферату відповідають положенням дисертації.

Недоліки та зауваження: Принципових зауважень стосовно суті роботи немає. Проте є окремі стилістичні та орфографічні недоліки, дисертація перевантажена скороченнями в деяких підрозділах. Бажаним було б навести клінічний приклад для більш повного розкриття результатів роботи. Вказані недоліки та зауваження не зменшують наукового та практичного значення дисертаційної роботи Меленевич А. Я.

В процесі ознайомлення з роботою виникли наступні запитання:

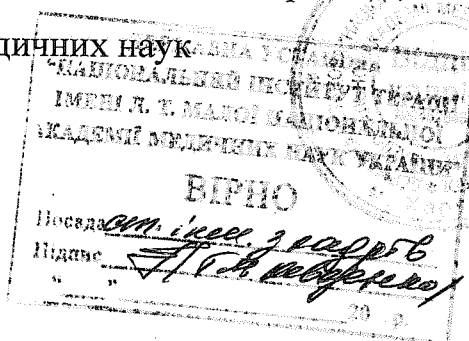
1. Чому в якості прозапального цитокіна ви вибрали саме ІЛ-18, а не інші прозапальні цитокіни (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-17 чи ІЛ-32)?

2. Згідно з результатами вашого дослідження співвідношення ІЛ18/ІЛ-10 асоційовано з несприятливим перебігом коморбідності. Чи спостерігались у вашому дослідженні гендерні та вікові особливості цього співвідношення?

### Висновок

За своєю актуальністю, обсягом та рівнем досліджень, науковою новизною та практичною значущістю отриманих результатів, обґрунтуванням висновків дисертаційна робота Меленевич Анастасії Ярославівни «Діагностична та прогностична роль інтерлейкіну-18 та інтерлейкіну-10 при хронічному обструктивному захворюванні легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою» відповідає вимогам пункту 11 «Положення про присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567 та від 19 серпня 2015 року № 656, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Офіційний опонент,  
завідувач відділу клінічної фармакології та  
фармакогенетики неінфекційних захворювань  
ДУ «Національний інститут терапії  
імені Л. Т. Малої НАМН України»,  
доктор медичних наук



Ю. С. Рудик