

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб «Буковинського державного медичного університету»

Ступницької Ганни Ярославівни

на дисертаційну роботу асистента кафедри внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Сумського державного університету

Ковчун Анни Володимирівни

«Оптимізація диференціальної діагностики та лікування анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень» представлену до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 55.051.022 «Сумського державного університету МОН України», що утворена наказом МОН України від 02 липня 2021 р. № 765 для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» 22 зі спеціальності 222 «Медицина»

Актуальність теми роботи. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) на сьогодні є однією з найважливіших медико-соціальних проблем, оскільки захворюваність та смертність від нього продовжує невпинно зростати. Впродовж останніх 20 років показник інвалідності з приводу ХОЗЛ збільшився у 7 разів. Також слід відзначити, що, згідно з даними Європейського респіраторного товариства, лише у кожного четвертого пацієнта ХОЗЛ діагностується своєчасно, що може бути також зумовлено частою наявністю коморбідної патології.

Дисертація Ковчун А. В. присвячена дослідженню одного із таких станів, а саме анемії хронічного захворювання (АХЗ) у хворих на ХОЗЛ. Останні Європейські рекомендації з ведення хворих на ХОЗЛ наголошують на необхідності вчасної діагностики та проведенні корекції коморбідних станів у хворих на ХОЗЛ, зокрема анемії, через доведений її негативний вплив на перебіг ХОЗЛ.



Особливості перебігу ХОЗЛ за умов анемії не визначені, та не розроблені рекомендації щодо ведення таких пацієнтів.

Отже, актуальність даної проблематики не викликає сумніву, але залишаються невизначеними шляхи верифікації типу анемії та схеми лікування.

Зв'язок теми дисертації з галузевими науковими програмами.

Представлена наукова робота виконувалася як фрагмент комплексної науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини «Хвороби внутрішніх органів: предиктори розвитку, оптимізація діagnostики, лікування та профілактики» (номер державної реєстрації 0116U004046). Дисертантка є співвиконавцем теми.

Наукова новизна роботи. Дисертаційна робота має безперечну наукову новизну і практичну значущість. Автором розширено уявлення щодо коморбідного перебігу ХОЗЛ та анемії, а саме вивчено частоту анемій та верифіковано їх тип (АХЗ та залізодефіцитна анемія (ЗДА)) у пацієнтів з ХОЗЛ. Дисертанткою поглиблено наукові дані щодо клінічного перебігу ХОЗЛ на тлі АХЗ та ЗДА, зокрема вищою частотою клінічних симптомів, балів за САТ та нижчим рівнем $ОФВ_1$ порівняно з пацієнтами без анемії та еритроцитозом за відсутності відмінностей у рівні диспное. Встановлено залежність частоти розвитку АХЗ від тяжкості перебігу ХОЗЛ.

Автором встановлено, що диференціальна діагностика АХЗ та ЗДА у хворих на ХОЗЛ, окрім визначення розчинних трансферинових рецепторів (pТФР) та феритину, має включати визначення вмісту гепсидину, який є універсальним регулятором гомеостазу заліза в організмі. Обґрунтовано необхідність проведення лікування АХЗ у хворих на ХОЗЛ із застосуванням парентеральних препаратів заліза та еритропоетину (ЕПО), що супроводжувалося зниженням вмісту гепсидину, С-реактивного протеїну (С-РП) та феритину, підвищенням рівнів $ОФВ_1$ та покращенням балів за САТ на фоні зменшення рівня диспное, підвищення вмісту гемоглобіну та

сироваткового заліза (СЗ), чого не спостерігалось у пацієнтів із монотерапією пероральними та парентеральними препаратами заліза.

Практичне значення одержаних результатів. Практичне значення роботи полягає у запатентованому способі диференційної діагностики анемії у хворих на ХОЗЛ, який включає, окрім аналізу вмісту рТФР, визначення вмісту гепсидину, рівень якого вищий за 25 нг/мл у хворих із зниженим вмістом гемоглобіну, що свідчить про наявність АХЗ.

У дисертації запропоновано спосіб лікування анемії хронічного запалення у хворих на ХОЗЛ шляхом призначення комбінованого лікування препаратом заліза внутрішньовенно та ЕПО підшкірно тричі на тиждень упродовж 4 тижнів з подальшим оцінюванням рівнів гемоглобіну, феритину й гепсидину.

У роботі підкреслено важливість та визначено шляхи контролю безпечності лікування під час лікування АХЗ у хворих на ХОЗЛ препаратами заліза внутрішньовенно та ЕПО підшкірно, зокрема появи такого побічного явища, як осалгії.

Практичне впровадження результатів дослідження у клінічну практику здійснено на базі КНП СОР «Сумська обласна клінічна лікарня», ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня», ЦОЗ «Київська клінічна лікарня на залізничному транспорті №2». Теоретичне значення полягає у використанні отриманих результатів в освітньому процесі під час проведення занять та підготовки навчально-методичної літератури, що здійснювалося на кафедрі внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Сумського державного університету, кафедрі сімейної медицини з курсом дерматовенерології Сумського державного університету, кафедрі внутрішньої медицини та інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету, кафедрі внутрішньої медицини 1 Дніпропетровської медичної академії, кафедрі внутрішньої медицини № 2 Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького та кафедрі

пропедевтики внутрішньої медицини № 1 національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

Ступінь обґрунтованості і достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Дисертаційна робота Ковчун Анни Володимирівни на зазначену вище тему базується на вивченні результатів глибокого і всебічного обстеження 202 хворих на ХОЗЛ у стадії загострення, що увійшли до 1-го етапу дослідження, які перебували на лікуванні в Комунальному закладі Сумської обласної ради «Сумська обласна клінічна лікарня» та терапевтичному відділенні Комунального закладу Сумської міської ради «Сумська міська клінічна лікарня №4». Для проведення 2-го етапу дослідження авторкою було обстежено ще 120 хворих на ХОЗЛ у стадії загострення, з яких до 2-го етапу (присвяченого вивченню ефективності лікування АХЗ у пацієнтів з ХОЗЛ) увійшло 19 пацієнтів з АХЗ. Наукові положення, висновки і рекомендації, сформульовані в дисертації, відповідають вимогам до такого виду досліджень. Високий рівень обґрунтованості наукових положень, висновків, рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх вірогідність забезпечені:

- професійним вирішенням автором низки наукових завдань, що сприяло реалізації поставленої мети дослідження, та адекватністю структурно-логічної схеми дослідження визначеній меті: кожен наступний розділ чи підрозділ органічно пов'язаний з попереднім і доповнює його;
- використанням широкої джерельної бази за темою дисертації та достатнім масивом аналітичних даних (список використаної літератури складається з > 200 джерел);
- використанням комплексу сучасних, відповідних меті методів дослідження: клінічних, лабораторних, інструментальних та статистичних;
- верифікація діагнозів та призначення лікування хворих здійснено згідно з уніфікованими клінічними протоколами та сучасними європейськими рекомендаціями з дотриманням установок і принципів

Гельсинської Декларації щодо біометричних досліджень та відповідних Наказів МОЗ.

- відповідності предметної спрямованості дисертаційного дослідження науковій спеціальності 222 «Медицина»:
- великою кількістю напрямів в апробації отриманих результатів на науково-практичних конференціях, у тому числі й міжнародних.

Структура і обсяг дисертації. Дисертаційна робота написана українською мовою, складається з вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, трьох розділів із результатами власних досліджень, обговорення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій. Список використаних джерел містить 254 найменування. Дисертація ілюстрована достатньою кількістю таблиць (35) та рисунків (29).

Характеристика змісту окремих розділів дисертації. У вступі, представленому у дисертації, обґрунтовані актуальність проблеми, сформульовані мета та завдання дослідження, висвітлена наукова новизна і практична значимість роботи, вказаний особистий внесок дисертантки, містяться дані про публікації матеріалів дисертації.

I розділ «Сучасні уявлення про проблему поєднання хронічного обструктивного захворювання легень та анемії хронічного запалення» – є оглядом сучасної літератури за напрямом дисертації та написаний у відповідності до мети та завдань дослідження, є глибоким, змістовним, складається з 3 підрозділів, які відображають основні напрямки досліджень з проблеми, що вивчається. У першому підрозділі детально відображено сучасні уявлення про системні прояви ХОЗЛ, у другому – продемонстровано найважливіші аспекти асоціації анемії та ХОЗЛ: існуючі дані щодо епідеміології, механізмів виникнення та діагностики АХЗ у хворих на ХОЗЛ, а у третьому – обговорено можливості існуючих схем лікування АХЗ у хворих на ХОЗЛ.

Розділ «Матеріали та методи дослідження» містить інформацію про дизайн дослідження, обрані методики клінічних, інструментальних,

лабораторних та статистичних методів, використання яких є достатнім для вирішення поставленої мети роботи.

У розділі «Клінічна характеристика хворих» проведена детальна характеристика досліджуваних груп, а також вираженість основних клінічних симптомів ХОЗЛ та АХЗ. Автор зазначає, що анемія асоційована із нижчою якістю життя хворих на ХОЗЛ, причому, зі збільшенням ступеня обструкції за GOLD у хворих на ХОЗЛ із АХЗ достовірно посилюється диспное, погіршується бал за САТ. Проведений детальний аналіз анамнезу продемонстрував, що хворі на ХОЗЛ з АХЗ мають вищу частоту загострень порівняно із хворими без анемії, еритроцитозом та ЗДА. Аналіз клінічних проявів ХОЗЛ та анемії показав, що у пацієнтів із АХЗ перебіг ХОЗЛ є тяжчим порівняно із пацієнтами без анемії та еритроцитозом, що підтверджувалося вищою частотою основних клінічних проявів ХОЗЛ. Таким чином, представлені в рукописі результати значно розширюють уявлення про значення АХЗ у хворих на ХОЗЛ.

Четвертий розділ роботи «Оцінка показників обміну заліза, вмісту гепсидину, розчинних трансферинових рецепторів та С-реактивного протеїну у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень» заслуговує особливої уваги, оскільки став можливим завдяки використанню сучасного лабораторного аналізу та проведеного глибокого статистичного аналізу. Результати даного розділу вносять розуміння у принципи диференціальної діагностики АХЗ та ЗДА у хворих на ХОЗЛ, а саме з'ясовано, що визначення основних показників обміну заліза є недостатнім для проведення диференціальної діагностики та остаточної верифікації діагнозу АХЗ, що вимагає проведення додаткових методів обстеження цих хворих – визначення С-РП та гепсидину.

У п'ятому розділі дисертантка представляє результати лікування хворих на ХОЗЛ із АХЗ з використанням трьох різних схем терапії. Основний акцент робиться на оцінку впливу призначеного лікування на рівень гемоглобіну та основних маркерів запалення. Клінічна ефективність

оцінювалася за допомогою визначення клінічних симптомів ХОЗЛ та АХЗ, опитувальника САТ та рівня диспное, а також рівня ОФВ₁. У результаті детального аналізу усіх вищезазначених показників, автор зазначає, що найбільш ефективною схемою лікування була та, що поєднувала використання внутрішньовенних препаратів заліза та ЕПО підшкірно, що можна пояснити не тільки основною – еритропоезстимулюючою функцією ЕПО, а й вірогідним плейотропним, а саме – протизапальним його ефектом.

У заключному розділі дисертантка проводить аналіз та обговорення отриманих результатів дослідження використовуючи літературні відомості, зокрема шляхом співставлення результатів отриманих у власному дослідженні з результатами інших авторів, що працювали над вирішенням даної проблеми. У даному розділі обґрунтовується власна позиція автора, оцінюється новизна і доказовість отриманих результатів.

Висновки роботи сформульовані згідно з результатами, отриманими в дослідженні, відповідають меті та завданням дисертаційної роботи. На основі отриманих даних дисертантом зроблені відповідні практичні рекомендації. Список використаних джерел відповідає встановленим вимогам.

Апробація результатів дисертації, повнота викладу основних положень, висновків і рекомендацій

Матеріали дисертаційної роботи доповідалися на міжнародних науково-практичних конференціях студентів та молодих учених (м. Суми, 2015, 2016, 2017, 2018, 2020 рр.), Всеукраїнській науково-методичній конференції, присвяченій 25-річчю Медичного інституту Сумського державного університету (м. Суми, 2017 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції (м. Тернопіль, 2018), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених (м. Полтава, 2018 р.), Конгресі Європейського респіраторного товариства (м. Мадрид, Іспанія, 2019 р., у онлайн форматі, 2020 р.), VIII Науковому симпозиумі «Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення. Міжнародна пульмонологічна школа» (м. Тернопіль, 2020 р.).

За темою дисертації опубліковано 19 наукових праць, серед яких 6 статей (зокрема, 5 – у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 – у виданні, що індексується базою Scopus), 11 тез доповідей у матеріалах конгресів та науково-практичних конференцій, одержано 2 патенти України на корисну модель. У вказаних наукових публікаціях повністю викладені результати дисертаційного дослідження, висновки та практичні рекомендації, які випливають із них.

Недоліки та зауваження до наукової роботи щодо її змісту та оформлення.

У цілому дисертаційна робота Ковчун Анни Володимирівної на тему «Оптимізація диференційної діагностики та лікування у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень», виконана в Медичному інституті Сумського державного університету (науковий керівник – д.мед.н., професор Приступа Л.Н.) представлена на високому теоретичному і практичному рівні. У роботі на основі проведених автором досліджень розв'язана конкретна актуальна наукова задача сучасної внутрішньої медицини – вдосконалена диференційна діагностика анемії у хворих на ХОЗЛ на підставі визначення вмісту гепсидину та оптимізація лікування АХЗ.

Суттєвих зауважень до тексту та результатів дисертаційної роботи немає. Однак, оскільки деякі її положення є дискусійними, що пов'язано з означенням автором власної позиції до окремих досліджуваних проблем, слід зробити певні уточнення, зауваження:

1. Понадто дублюються показники з таблиць у тексті дисертації та на рисунках, трапляються поодинокі граматичні помилки та стилістично невдалі вислови.

2. Із розділу 3 варто було б перенести частину даних клінічної характеристики хворих у розділ «Матеріали та методи дослідження», можливо, змінивши назву розділу на «Особливості клініко-функціональних та лабораторних показників у хворих на ХОЗЛ та анемію».

Ці зауваження не мають принципового характеру і ні в якому разі не зменшують наукову новизну та практичне значення дисертації.

У процесі ознайомлення з роботою виникло декілька запитань дискусійного характеру:

1. Якими є механізми розвитку анемії у хворих на ХОЗЛ, виходячи з отриманих Вами результатів дослідження?

2. Який алгоритм обстеження пацієнтів із ХОЗЛ щодо виявлення анемії на первинному рівні надання медичної допомоги Ви можете запропонувати на підставі виконаної Вами роботи?

3. Чи спостерігалися Вами побічні ефекти при введенні ЕПО у хворих на ХОЗЛ, зокрема тромбоемболічні ускладнення або серцева недостатність?

4. Чи приймали пацієнти теофіліни, які впливають на еритропоез?

Загальний висновок щодо дисертаційної роботи. Дисертаційна робота «Оптимізація диференціальної діагностики та лікування анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень» є завершеним сучасним науковим дослідженням.

Робота містить вирішення актуальної науково-практичної проблеми, яке полягає в обґрунтуванні необхідності та визначенні шляхів оптимізації диференціальної діагностики та лікування АХЗ у хворих на ХОЗЛ. Робота Ковчун Анни Володимирівни повністю відповідає вимогам п. 10 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 6 березня 2019 р. № 167, є закінченою самостійною науковою працею, а автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина.

Доктор медичних наук, професор

кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб

Буковинського

державного медичного університету



Ступницька Ганна

Ярославівна

Г. Ступницька