

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора, завідувачки кафедри внутрішньої медицини 1 Дніпровського державного медичного університету **КОНОПКИНОЇ ЛЮДМИЛИ ІВАНІВНИ** на дисертаційну роботу асистента кафедри внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Сумського державного університету **МОН України 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 2 липня 2021 р. № 765 для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» зі спеціальності 222 «Медицина»

АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ ДИСЕРТАЦІЇ

Протягом тривалого часу вважалося, що хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) у переважної більшості осіб супроводжується еритроцитозом, що, найімовірніше, пов'язано з формуванням хронічної гіпоксії. Втім, у наукових дослідженнях останніх років вказується на те, що еритроцитоз формується лише у 6–10 % хворих на ХОЗЛ, тоді як у 17–24 % осіб спостерігаються клініко-лабораторні ознаки анемії.

Аналіз результатів досліджень, присвячених вивченню анемії у хворих на ХОЗЛ, показав, що остання може бути або спричиненою супутньою патологією, або патогенетично пов'язаною з ХОЗЛ, вважаючись анемією запалення (синонім – анемія хронічного захворювання (АХЗ)).

Клінічне значення анемії підтверджується результатами цілої низки досліджень, згідно з якими вона є незалежним фактором вираженості диспное, зниження толерантності до фізичного навантаження та виживання пацієнтів. Саме тому актуальним питанням є своєчасна верифікація походження анемії задля призначення адекватного лікування хворому.

На сьогодні відомо, що ключову роль у розвитку АХЗ відіграє підвищений вміст гепсидину у сироватці крові, який виникає в результаті системного запалення, порушує абсорбцію заліза та призводить до секвестрації заліза у макрофагах. Актуальним є вивчення патогенетичних механізмів розвитку АХЗ у хворих на ХОЗЛ та розробка критеріїв диференціальної



діагностики двох найбільш розповсюджених типів анемії у хворих на ХОЗЛ – АХЗ та залізодефіцитної анемії (ЗДА). Актуальним також є проведення порівняльного аналізу ефективності різних схем лікування хворих на ХОЗЛ з АХЗ, що дозволить визначити оптимальну лікувальну тактику, а це, у свою чергу, покращить самопочуття хворих, знизить рівень диспное, підвищить толерантність до фізичних навантажень, а, зрештою, і призведе до зниження показників непрацездатності та інвалідизації.

ОСОБИСТИЙ ВНЕСОК ЗДОБУВАЧА У ВИКОНАННЯ ДИСЕРТАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Після знайомства з наданими матеріалами (дисертація, копії публікацій) та бесіди з дисертантом було встановлено, що автором самостійно розроблений дизайн дослідження, доведені доцільність та необхідність виконання дисертаційної роботи, сформульовано мету й завдання дослідження, визначено обсяг та методи дослідження. Автором проведений відбір тематичних хворих, виконано клінічне спостереження за ними, здійснено первинну обробку результатів клінічних, лабораторних та інструментальних методів досліджень. Дисертантом проведений статистичний аналіз отриманих результатів, узагальнено отримані дані, написані усі розділи роботи, забезпечено впровадження результатів роботи у практику охорони здоров'я та відображення в опублікованих працях. У наукових розробках, що оприлюднені в публікаціях у співавторстві, не було запозичено ідей та розробок співавторів.

ЗВ'ЯЗОК ТЕМИ ДИСЕРТАЦІЇ З ДЕРЖАВНИМИ ЧИ ГАЛУЗЕВИМИ НАУКОВИМИ ПРОГРАМАМИ

Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Сумського державного університету МОН України «Хвороби внутрішніх органів: предиктори розвитку, оптимізація діагностики, лікування та профілактики» (номер державної реєстрації 0116U004046).

ОБГРУНТОВАНІСТЬ ТА ДОСТОВІРНІСТЬ НАУКОВИХ ПОЛОЖЕНЬ, ВИСНОВКІВ ТА РЕКОМЕНДАЦІЙ, ЯКІ ВІНОСЯТЬСЯ НА ЗАХИСТ

Щодо ступеня обґрунтованості й достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, слід відзначити, що автором для вирішення поставлених завдань були використані сучасні інформативні й адекватні методи дослідження показників обміну заліза: сироваткове залізо (СЗ), ненасичена залізовз'язувальна здатність сироватки крові, загальна залізовз'язувальна здатність сироватки крові, трансферин, феритин, кольоровий показник, еритроцитарні індекси, С-реактивний протеїн (С-РП), розчинні трансферинові рецептори, еритропоетин (ЕПО) та гепсидин. Статистичний аналіз отриманих у процесі дослідження даних здійснений за допомогою програми «SPSS Statistic 21.0.».

Робота виконана у два етапи (діагностичний, лікувальний) та базується на достатній кількості клінічного матеріалу. Для реалізації першого етапу дисертаційної роботи автором було обстежено 202 хворих на ХОЗЛ у стадію загострення, серед яких було виявлено 33 пацієнти з АХЗ; для проведення 2-го етапу роботи було обстежено ще 120 хворих на ХОЗЛ у стадію загострення, з яких 19 пацієнтів з АХЗ погодилися взяти участь у дослідженні, присвяченому лікуванню виявленої у них анемії. Таким чином, у дослідженні з вивчення ефективності лікування АХЗ у хворих на ХОЗЛ прийняло участь 52 пацієнти. Групу контролю склали 62 практично здорові особи.

Переконливі результати статистичної обробки з використанням сучасних методів статистичного аналізу обумовили високу достовірність отриманих результатів, на основі яких авторка обґрунтувала й сформулювала висновки й практичні рекомендації.

Проведене дисертаційне дослідження повністю відповідає поставленій меті й завданням, а висновки та практичні рекомендації є логічним завершенням виконання наукової роботи.

НОВИЗНА, НАУКОВЕ ТА ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РОБОТИ

Дисертанткою вперше в Україні вивчено частоту зустрічаємості анемії та верифіковано її типи (АХЗ, ЗДА) у хворих на ХОЗЛ. Вивчені особливості клінічного перебігу ХОЗЛ за наявності анемії. Виявлено, що хворі на ХОЗЛ з АХЗ та ЗДА мають більш виразну клінічну симптоматику, нижчі рівні $ОФВ_1$ та гірші показники якості життя порівняно з пацієнтами без анемії або за наявності еритроцитозу, хоча й не мають відмінностей у виразності диспное. Встановлено, що частота зустрічаємості АХЗ підвищується по мірі зростання тяжкості перебігу ХОЗЛ.

Автором були доповнені наукові дані стосовно диференціальної діагностики АХЗ та ЗДА. Показано, що з цією метою крім визначення рівнів розчинних трансферинових рецепторів та феритину обов'язковим є й визначення вмісту гепсидину у сироватці крові.

Вперше дисертанткою був проведений порівняльний аналіз частоти зустрічаємості клінічних симптомів анемії у хворих на ХОЗЛ.

Вперше обґрунтована необхідність лікування АХЗ у хворих на ХОЗЛ із застосуванням парентеральних препаратів заліза та еритропоетину, що сприяє зниженню вмісту гепсидину, С-РП й феритину, а також забезпечує більш виразну редукцію клінічної симптоматики, підвищення рівня $ОФВ_1$ та покращення показників якості життя при зменшенні рівня диспное, збільшенні вмісту гемоглобіну й СЗ (порівняно з монотерапією пероральними або парентеральними препаратами заліза).

ПОВНОТА ВИКЛАДЕННЯ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ У ПУБЛІКАЦІЯХ ТА ОСОБИСТІЙ ВНЕСОК В НИХ ЗДОБУВАЧА

Основні положення дисертації опубліковані у 19 наукових працях, серед яких 6 статей (5 – у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 – у виданні, що індексується базою даних «Scopus»), 11 тез доповідей у матеріалах конгресів та науково-практичних конференцій (2 – у виданні, що індексується базою даних «Web of Science»), а також 2 патенти на корисну модель.

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Основні матеріали та результати досліджень були викладені й обговорені на Міжнародних науково-практичних конференціях студентів та молодих вчених (м. Суми, 2015–2018, 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 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених (м. Полтава, 2018 р.), Конгресах Європейського респіраторного товариства (м. Мадрид, Іспанія, 2019 р. та у онлайн-форматі у 2020 р.).

ОЦІНКА ЗМІСТУ ДИСЕРТАЦІЇ ТА ЇЇ ЗАВЕРШЕНОСТІ

Робота написана українською мовою, легко читається і сприймається. Виклад основних результатів дослідження компактний і конкретний. Робота викладена у традиційному стилі та складається із вступу, огляду літератури, розділу, присвяченого матеріалам і методам дослідження, 3-х розділів з результатами власних спостережень, розділу з обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Дисертація повною мірою ілюстрована таблицями й рисунками.

У вступі дисертантом аргументована доцільність проведення дисертаційного дослідження, сформульовано мету та завдання дослідження.

У огляді літератури авторка наводить ґрунтовні дані, що демонструють основні напрями дослідження за темою дисертації, висвітлює результати роботи вітчизняних та закордонних авторів з цього питання.

У другому розділі детально описані матеріали й використані у роботі методи дослідження, наведені детальні характеристики обстежених хворих, вказані критерії включення та виключення пацієнтів із дослідження. Авторка використала сучасні статистичні методи, зокрема, для кількісних параметричних показників – t-критерій Стюдента та однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA) з поправкою Бонфероні, для кількісних непараметричних показників – критерій Манна-Уїтні, Краскела-Уоллеса,

Уїлкоксона, Фрідмана, для якісних показників – χ^2 Пірсона, χ^2 Пірсона з поправкою на правдоподібність, критерій Мак-Німара.

Третій розділ дисертаційної роботи присвячений аналізу клінічних особливостей перебігу ХОЗЛ та АХЗ, зокрема визначенню зв'язку між наявністю АХЗ, з одного боку, та ступенем бронхіальної обструкції, якістю життя пацієнтів, рівнем диспноє й частотою загострень за останній рік, з іншого. Дисертантка визначила, що частота появи АХЗ збільшується при посиленні тяжкості перебігу ХОЗЛ. Нею також доведена вища частота загострень протягом останнього року у хворих на ХОЗЛ, що мають ще й АХЗ. При поєднанні АХЗ із ЗДА бал за САТ був вищим порівняно з пацієнтами інших клінічних груп. Проведений також аналіз частоти клінічних проявів ХОЗЛ та анемії у досліджуваних групах, в результаті чого було з'ясовано, що у пацієнтів з ХОЗЛ та АХЗ основні симптоми ХОЗЛ виявлялися частіше, ніж у інших хворих.

У четвертому розділі висвітлені результати аналізу показників обміну заліза у хворих на ХОЗЛ з анемією. Показано, що у хворих на ХОЗЛ в цілому розповсюдженість анемії сягає 22,7 %, при цьому АХЗ зустрічається більш як у 16 % пацієнтів. Розвиток АХЗ у хворих на ХОЗЛ супроводжується зниженням рівнів СЗ, трансферину, показників загальної і ненасиченої залізо зв'язувальної здатності сироватки крові, а також підвищенням рівня феритину. Крім того, у цієї когорти хворих підвищуються рівні гепсидину й С-РП. Останнє вказує на те, що при проведенні диференціальної діагностики типу анемії у хворих на ХОЗЛ та остаточної верифікації діагнозу АХЗ крім визначення рівнів основних показників обміну заліза необхідно виконувати ще й додаткові методи дослідження, зокрема такі як визначення рівнів С-РП і гепсидину (як основного регулятора метаболізму заліза).

У п'ятому розділі висвітлені результати дослідження щодо ефективності різних схем лікування АХЗ у хворих на ХОЗЛ. Показано, що монотерапія препаратами заліза перорального або парентерального шляху введення не супроводжується підвищенням рівня гемоглобіну, що може бути обумовлено високим вмістом основного залізорегулюючого протеїну гепсидину, а також

персистуючою системною запальною реакцією з високим вмістом таких гострофазових білків, як феритин та С-РП. Застосування ж комбінації препаратів еритропоетину та заліза супроводжувалося стабільним зниженням рівнів феритину, С-РП та гепсидину, що може бути обумовлено не лише еритропоезстимулюючою функцією еритропоетину, а і, ймовірно, плейотропним (протизапальним) його ефектом. Також показано, що комбінована терапія АХЗ асоціюється з покращенням клінічного перебігу ХОЗЛ та АХЗ, зокрема зі зниженням проявів задишки, підвищенням рівня показника ОФВ₁ та покращенням стану пацієнтів за анкетною САТ, чого не спостерігалось при монотерапії препаратами заліза для перорального чи парентерального прийому.

У розділі, присвяченому обговоренню результатів дисертаційного дослідження, аналізуються результати власних досліджень у співставленні з даними закордонних та вітчизняних дослідників, що вивчали особливості анемії у хворих на ХОЗЛ, шляхи верифікації типу анемії та ефективність схем лікування. На основі отриманих результатів власних досліджень авторка робить обґрунтовані висновки, що впливають із завдань дослідження, а також дає конкретні практичні рекомендації.

Дисертацію Ковчун Анни Володимирівни слід вважати завершеною науковою роботою, яка виконана особисто нею, а оформлення роботи в цілому відповідає існуючим вимогам.

ЗАУВАЖЕННЯ

У дисертації зустрічаються деякі стилістичні та орфографічні помилки, але це не впливає на загальну позитивну оцінку роботи. Принципових зауважень по дисертаційній роботі Ковчун Анни Володимирівни немає.

ПИТАННЯ ДЛЯ ОБГОВОРЕННЯ

Оцінюючи дисертаційну роботу в цілому позитивно, хотілося б в плані дискусії одержати відповіді на наступні запитання.

1. Оскільки хворі на ХОЗЛ, які увійшли до основної групи спостереження, були обстежені в умовах стаціонару, то, найбільш імовірно,

вони мали загострення ХОЗЛ, до того ж інфекційне. Таким чином, на Вашу думку, чи не вплинуло інфекційне загострення ХОЗЛ на формування АХЗ у цієї категорії хворих?

2. Чим, на Вашу думку, можна пояснити той факт, що при ХОЗЛ по мірі наростання бронхіальної обструкції підвищується і кількість осіб, що мають АХЗ (так, за вашими даними, при I ступені бронхіальної обструкції за GOLD АХЗ не спостерігається, при II ступені – спостерігається у 9,5 % хворих, при III ступені – у 30 % хворих, а при IV ступені – у 100 % хворих), адже існують літературні дані про те, що у хворих на ХОЗЛ клініко-лабораторні прояви запалення (як локального, так і системного) спочатку посилюються (поступово від I до II ступеня, у декого – і до III ступеня), а пізніше (при IV ступені однозначно, а інколи – вже й при III ступені) вони послаблюються, оскільки на завершальному етапі формування патологічного процесу у цих хворих морфологічно вже превалюють процеси фіброзування, а не запалення?

3. Згідно з отриманими Вами даними, чи залежали прояви АХЗ (частота виявлення АХЗ, виразність клінічних симптомів анемії, ступінь порушення відповідних лабораторних показників тощо) від адекватності тієї медикаментозної терапії, яку отримували пацієнти відповідно до їхньої клінічної групи ХОЗЛ (А, В, С, D)?

4. Яке лікування, на Вашу думку, слід рекомендувати хворим на ХОЗЛ при поєднанні з АХЗ після закінчення курсу лікування, ефективність якого Ви довели у дисертаційній роботі, і виписки зі стаціонару, а саме: повторне призначення подібних курсів терапії, чи то перегляд адекватності прийому базисної терапії суто ХОЗЛ (призначення інгаляційних глюкокортикостероїдів (ІГКС), підвищення дози ІГКС, прийом потрійної медикаментозної терапії) задля усунення проявів запалення у нижніх дихальних шляхах, чи то призначення протизапальної негормональної терапії (наприклад, фенспіриду) тощо?

ВИСНОВОК

Подана дисертаційна робота асистента кафедри внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Сумського державного університету МОН України Ковчун Анни Володимирівни «Оптимізація диференціальної діагностики та лікування анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень» на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» повністю відповідає вимогам п. 10 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 6 березня 2019 р. № 167, а її авторка Ковчун Анна Володимирівна заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина».

Доктор медичних наук, професор,
завідувачка кафедри внутрішньої медицини 1
Дніпровського державного
медичного університету

