

## ВІДГУК

**офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Просвітова Ю.В. на дисертацію Разнатовської Олени Миколаївни на тему: «Патогенетичне обґрунтування оптимізації лікування хворих на мультирезистентний деструктивний туберкульоз легень», подану до захисту на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.26 – фтизіатрія**

### **Актуальність вибраної теми дисертації**

На сьогодні туберкульоз в усьому світі є однією з головних загроз для здоров'я людства серед інфекційних хвороб. Україна посідає друге місце після Росії в Європі за темпами зростання мультирезистентного туберкульозу (МРТБ) легень та четверте місце в світі за його поширеністю серед хворих з новими випадками захворювання. Хворі на МРТБ легень мають більш несприятливий прогноз, лікування викликає великі труднощі, що пов'язано з великими економічними витратами. Однією з важливих причин низької ефективності лікування цієї категорії хворих є формування побічних реакцій внаслідок дії протитуберкульозних препаратів II ряду. Несприятливим фоном у хворих на МРТБ легень з розповсюдженім процесом для результатів antimікобактеріального лікування є прогресування специфічного процесу, збереження бактеріовиділення, наявність ендогенної інтоксикації. В таких випадках необхідно зупинити прогресування специфічного процесу за рахунок застосування патогенетичних методів лікування.

В дійсний час існує необхідність встановлення патогенетичних механізмів тяжкого перебігу деструктивного МРТБ легень на основі комплексного вивчення у хворих імунологічних змін, процесів пероксидного окиснення білків, показників ендогенної інтоксикації, вегетативних порушень, зі встановленням взаємозв'язків цих систем. На підставі цього актуальним є розробка додаткового комплексу лікування, спрямованого на корекцію імунологічних, біохімічних та вегетативних змін, а також профілактику та зменшення побічних реакцій внаслідок дії протитуберкульозних препаратів, чому й присвячена дисертаційна робота О.М. Разнатовської.

## **Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами**

Дисертація є фрагментами науково-дослідних робіт кафедри фтизіатрії і пульмонології Запорізького державного медичного університету «Покращення ефективності і переносимості поліхіміотерапії у хворих на хіміорезистентний деструктивний туберкульоз легень» (№ державної реєстрації 0110U00905) та «Дослідження динаміки стану імунітету, встановлення критеріїв його порушення та розробка своєчасної їх корекції у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень в процесі інтенсивної фази лікування» (№ державної реєстрації 0114U000969).

### **Новизна дослідження та одержаних результатів**

Разнатовською О. М. доповнено наукові дані щодо особливостей перебігу деструктивного МРТБ легень. Встановлено, що при нових та повторних випадках переважають молоді працездатні особи до 41 років, з поширенім однобічним та обмеженим процесом переважно з однією каверною розмірами до 4-х см у діаметрі, а при хронічному процесі – особи старше 41 років, з поширенім двобічним процесом у легенях з численними кавернами понад 4-х см у діаметрі.

Доповнені наукові дані щодо патогенетичних змін імунологічних, біохімічних та вегетативних показників та зв'язок між ними у хворих на деструктивний МРТБ легень. Вперше встановлено, що особливостями імунологічних змін є зростання вмісту про- та протизапальних цитокінів у сироватці крові з вираженим дисбалансом їх співвідношення. Визначено, що вегетативна дисфункція проявляється симпатикотонією. Зміни пероксидного окиснення білків проявляються інтенсивним оксидативним стресом, зниженням адаптаційно-компенсаторних можливостей організму та високим рівнем продуктів вторинної ендогенної інтоксикації.

Проведене дисеранткою визначення кореляційних зв'язків між імунологічними, біохімічними та вегетативними показниками у хворих на деструктивний МРТБ легень дозволило встановити, що підвищення сироваткового рівня цитокінів пов'язано зі зростанням інтенсивності оксидативного стресу, виразністю вторинної ендогенної інтоксикації та зростанням інтенсивності симпатикотонії.

Автором обґрунтована доцільність застосування у хворих на деструктивний МРТБ легень у комплексному лікуванні імуномодулятора глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію для корекції імунологічних змін, анксиолітика мебікар для корекції вегетативних порушень, цитопротектору

пропіонату дигідрат для корекції змін пероксидного окиснення білків з усуненням вторинної ендогенної інтоксикації.

Разнатовською О.М. достатньо обґрунтована доцільність застосування додаткового патогенетичного лікування, яке спрямоване на корекцію імунологічних змін, вегетативних порушень та змін перекисного окиснення білків з усуненням ознак вторинної ендогенної інтоксикації, при застосуванні з метою профілактики та зменшення побічних реакцій внаслідок дії протитуберкульозних препаратів, що сприяє підвищенню ефективності лікування на 23,1 %, покращує переносимість протитуберкульозної хіміотерапії (зменшення кількості побічних реакцій у 2,9 разу).

### **Практичне значення результатів дослідження**

На основі отриманих результатів дисертаційної роботи дисиденткою розроблено нові способи діагностики та лікування цих хворих, прогнозування перебігу деструктивного МРТБ легень. Автором обґрунтована доцільність визначення активності специфічного процесу у хворих на деструктивний МРТБ легень шляхом дослідження у сироватці крові рівня показників про- та протизапальних цитокінів, діагностики вегетативних порушень шляхом дослідження показників варіабельності серцевого ритму, діагностики змін пероксидного окиснення білків шляхом визначення у сироватці крові рівнів маркерів спонтанної та метал-індукованої окисної модифікації білків, визначення наявності вторинної ендогенної інтоксикації шляхом визначення у сироватці крові рівня показників молекул середніх мас спонтанної окисної модифікації білків.

Обґрунтована доцільність застосування додаткового патогенетичного лікування, спрямованого на корекцію імунологічних, біохімічних та вегетативних змін, профілактику та зменшення побічних реакцій внаслідок дії протитуберкульозних препаратів. Установлено показання для додаткового призначення у даної категорії хворих імуномодулятора глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію, анксіолітика мебікару та цитопротектору пропіонату дигідрат. Запропоновані підходи до оптимізації лікування хворих на деструктивний МРТБ легень дозволяють підвищити ефективність лікування та покращити переносимість поліхіміотерапії

Результати дисертаційної роботи достатньо впроваджені в практичну роботу відділень Комунальної установи «Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер», протитуберкульозних диспансерів міст Запоріжжя, Бердянськ, Мелітополь, у навчальний процес на

кафедрі фтизіатрії і пульмонології Запорізького державного медичного університету.

За матеріалами дисертації автором видано монографію «Иммунологические особенности химиорезистентного туберкулеза легких» (Saarbrucken, Deutschland, 2013), 2 методичних рекомендацій МОЗ України «Спосіб прогнозування перебігу хіміорезистентного туберкульозу легень» (м. Київ, 2014) та «Спосіб діагностики вторинної ендогенної інтоксикації у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень» (м. Київ, 2014), інформаційний лист «Спосіб лікування хворих на хіміорезистентний деструктивний туберкульоз легень» (м. Київ, 2012), 2 нововведення «Спосіб лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень» (м. Київ, 2012) та «Спосіб лікування хворих на хіміорезистентний деструктивний туберкульоз легень» (м. Київ, 2012), навчальний посібник «Побочные реакции противотуберкулезных препаратов» (Київ, 2014). Отримано 7 патентів України на корисну модель.

### **Послідовність викладу результатів дослідження у дисертації**

Обсяг дисертаційної роботи 323 сторінок, ілюстрована 79 таблицями, 13 рисунками, 9 фотографіями. Робота складається зі вступу, 6 розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій. Перелік використаних джерел становить 488 найменувань, із них 345 – кирилицею та 143 – латиницею.

У **вступі** автор обґрунтоває актуальність дисертаційної роботи, чітко формує мету та завдання дослідження. Мета спрямована на вирішення актуальної проблеми фтизіатрії – підвищення ефективності та покращення переносимості поліхіміотерапії у хворих на деструктивний МРТБ легень.

**Розділ 1** присвячений огляду літератури та вибору напрямків дослідження, які пов’язані із поставленими завданнями. Проведений аналіз літературних джерел, як вітчизняних, так і іноземних, дозволяє отримати чітку уяву про невирішенні та суперечливі питання щодо підвищення ефективності лікування хворих на МРТБ легень враховуючи імунологічні особливості, зміни вільнорадикального пероксидного окиснення білків та вегетативного статусу. Автором обґрунтована необхідність проведення дисертаційного дослідження, яке полягає у необхідності більш глибокого комплексного вивчення у хворих на деструктивний МРТБ легень імунологічних змін, процесів перекисного окиснення білків, рівня ендогенної інтоксикації, вегетативних порушень, зі встановленням взаємозв’язків цих систем та їх впливу на перебіг побічних реакцій внаслідок дії

протитуберкульозних препаратів та розробкою додаткового комплексу патогенетичного лікування, спрямованого на корекцію цих змін.

У **розділі 2** представлені клінічна характеристика дослідження та обстежених осіб, що включені в дослідження, матеріали та методи дослідження, методики лікування хворих (стандартизоване та додаткове патогенетичне лікування), статистична обробка результатів дослідження. Дизайн дослідження (рандомізоване, контролюване, проспективне, ретроспективне), обсяг клінічного матеріалу (250 хворих на деструктивний МРТБ; 30 здорових осіб) та застосовані статистичні методи дозволяють отримати статистично значимі дані та висновки.

**Розділ 3** присвячено вирішенню першої та другої задач дослідження. На основі ретроспективного аналізу клініко-анамнестичних особливостей перебігу туберкульозу та тривалості життя неефективно лікованих хворих на контингенті померлих від МРТБ легень, залежно від випадку захворювання, отримано перший висновок дисертації. Враховуючи другу частину розділу, яка присвячена вивченю особливостей перебігу деструктивного МРТБ легень (клінічно-анамнестичних, лабораторних та функціональних) на початку лікування, отримано другий висновок.

У **розділі 4** проведено вирішення 3-5 задач дослідження на основі комплексного вивчення у хворих на деструктивний МРТБ легень імунологічних змін, процесів пероксидного окиснення білків, рівнів показників ендогенної інтоксикації, вегетативних порушень. Встановлено особливості змін цих систем та взаємозв'язки між ними. За результатами даного розділу отримано висновки 3-7.

У **розділі 5** обґрунтована доцільність застосування у хворих на деструктивний МРТБ легень додаткового патогенетичного лікування шляхом вивчення впливу та ефективності імуномодулятора глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію спрямованого на корекцію імунологічних змін. У результаті чого була вирішена 6 задача дослідження та отримано 8 висновок.

**Розділ 6** присвячений вирішенню 6-8 задач дисертаційного дослідження та складається з 5-ти підрозділів. У **підрозділі 6.1** обґрунтована доцільність застосування у хворих на деструктивний МРТБ легень додаткового патогенетичного лікування шляхом вивчення впливу та ефективності анксиолітика мебікуру спрямованого на корекцію вегетативних порушень. У результаті чого була вирішена 6 задача дослідження та отримано 9 висновок дослідження. У **підрозділі 6.2** обґрунтована доцільність застосування у хворих на деструктивний МРТБ легень додаткового патогенетичного лікування шляхом вивчення впливу та ефективності цитопротектору

пропіонату дигідрат спрямованого на корекцію пероксидного окиснення білків з усуненням вторинної ендогенної інтоксикації. У результаті чого була вирішена б задача дослідження та отримано 10 висновок дослідження. У **підрозділах 6.3 та 6.4** представлено результати вивчення ефективності розробленого додаткового патогенетичного лікування, спрямованого на корекцію імунологічних змін, вегетативних порушень та змін пероксидного окиснення білків з усуненням вторинної ендогенної інтоксикації, при застосуванні з метою профілактики та зменшення побічних реакцій внаслідок дії протитуберкульозних препаратів. Дисертанткою доведено, що застосування додаткового патогенетичного лікування у хворих на деструктивний МРТБ легень сприяє підвищенню ефективності лікування на 23,1 % та покращує переносимість протитуберкульозної хіміотерапії за рахунок профілактики або зменшення/усунення побічних реакцій внаслідок дії протитуберкульозних препаратів, кількість яких достовірно зменшилась у 2,9 разу. Таким чином, був отриманий 11 висновок роботи. Автором розроблено показання для додаткового застосування у хворих на деструктивний МРТБ легень імуномодулятора глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію, анксіолітика мебікару та цитопротектору пропіонату дигідрат

У розділі **аналізу та обговорення результатів** проведено аналіз та узагальнення результатів з підведенням підсумків дослідження, які свідчать про вирішення актуальної проблеми фтизіатрії – підвищення ефективності та покращення переносимості поліхіміотерапії у хворих на деструктивний МРТБ легень шляхом розробки додаткового комплексу лікування на підставі встановлених патогенетичних механізмів тяжкого перебігу захворювання, спрямованого на корекцію імунологічних, біохімічних та вегетативних змін, а також профілактику та зменшення побічних реакцій внаслідок дії протитуберкульозних препаратів.

**Висновки** дисертаційної роботи Разнатовської О.М. конкретні, обґрунтовані, безпосередньо випливають із отриманих результатів та послідовно вирішують усі поставлені задачі дослідження.

На основі отриманих результатів запропоновано практичні рекомендації щодо діагностики у хворих на деструктивний МРТБ легень імунологічних змін, процесів пероксидного окиснення білків, рівнів показників ендогенної інтоксикації, вегетативних порушень та корекції встановлених змін. Практичні рекомендації мають конкретний характер.

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

Дисертація виконана на сучасному науково-методичному рівні й ґрунтуються на достатньому клінічному матеріалі (250 хворих на деструктивний МРТБ; 30 здорових осіб). Дизайн дослідження (рандомізоване, контролюване, проспективне, ретроспективне) та достатня кількість спостережень дозволяють проводити статистичну обробку даних та отримати вірогідні результати. Методи досліджень, застосовані в роботі, є стандартними, інформативними і адекватними щодо поставленої мети та завдань. Дані результатів обстеження та лікування хворих зберігалися, оброблювались та обчислювалися сучасними методами аналізу з використанням статистичного пакету ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 6.0» (Stat Soft Inc., ліцензія № AXXR712 D833214FAN5).

## **Повнота викладу матеріалів в опублікованих працях і авторефераті**

За темою дисертації опубліковано 35 наукових праць, з яких 1 монографія, 30 статей (в тому числі 18 у наукових фахових виданнях, 8 – у міжнародних виданнях, 2 – у виданнях, що зареєстровані у міжнародних наукометрических системах, 16 – самостійних), 5 тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій, з'їздів та симпозіумів. Кількість друкованих робіт відповідає вимогам щодо докторських дисертацій

## **Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення**

Принципових зауважень до дисертаційної роботи та автореферату Разнатовської О. М. немає. Для уточнення окремих положень хотілося б отримати відповідь на наступні запитання:

1. З якою метою Ви вивчали особливості перебігу туберкульозу на контингенті померлих від МРТБ легень?
2. Чому для корекції пероксидного окиснення білків Ви обрали саме пропіонату дигідрат?

Вказані питання не впливають на цінність отриманих результатів та висновків роботи, що дозволяє дати позитивну оцінку дисертаційному дослідженю.

## **Рекомендації щодо використання результатів дисертації у практиці**

Результати дисертації можуть бути використані в клінічній практиці протитуберкульозних закладів з метою підвищення ефективності діагностики

і лікування хворих на деструктивний мультирезистентний туберкульоз легень.

### **Відповідність дисертації встановленим вимогам**

Дисертаційна робота Разнатовської Олени Миколаївни «Патогенетичне обґрунтування оптимізації лікування хворих на мультирезистентний деструктивний туберкульоз легень» (науковий консультант – доктор медичних наук, професор Шальмін О.С.) є завершеною, самостійною науково-дослідною працею. В роботі представлено нове рішення актуальної проблеми фтизіатрії – підвищення ефективності та покращення переносимості поліхіміотерапії у хворих на мультирезистентний деструктивний туберкульоз легень.

Основні положення, висновки і практичні рекомендації дисертаційної роботи логічно випливають з отриманих результатів, обґрунтовані і чітко сформульовані. Достовірність отриманих результатів не викликає сумніву. Основні результати досліджень апробовані та відображені в статтях, кількість яких відповідає вимогам щодо докторських дисертацій.

Результати досліджень і зміст дисертації відповідають спеціальності 14.01.26 – фтизіатрія та профілю спеціалізованої вченого ради Д 26.552.01.

За актуальністю, науковою новизною, обсягом виконаного дослідження та практичною значимістю дисертація відповідає вимогам п. 9 та 10 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567 щодо докторських дисертацій, а здобувач заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук зі спеціальності 14.01.26 – фтизіатрія.

**Офіційний опонент,**  
**завідувач кафедри фтизіатрії і пульмонології**  
**Державного закладу «Запорізька медична**  
**академія післядипломної освіти МОЗ України»**  
**доктор медичних наук, професор**

**Ю.В. Просвітов**

*Просвітов Ю.В.*

*д/н  
Марсуненко Г.Н.*