

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Шевченко Ольги Станіславни на дисертаційну роботу «Клініко-імунологічні особливості мультирезистентного туберкульозу легень у вперше діагностованих хворих, ефективність та оптимізація лікування» Єременчук Інги Василівни, подану до захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.26 – фтизіатрія

Актуальність теми дисертаційної роботи

За останні 5 років спостерігається позитивна тенденція до зниження основних епідеміологічних показників туберкульозу (ТБ), однак серйозну проблему створює зростання питомої ваги випадків резистентних форм, зокрема, поширення мультирезистентного ТБ (МРТБ) та із розшириною резистентністю (РРТБ).

Численні науковці зараховують ТБ до імунодефіцитних захворювань з виразними змінами в цитокіновому (ЦК) балансі. Ведеться багато експериментальних і клінічних досліджень у напрямку вивчення ЦК статусу залежно від форми, характеру та особливостей перебігу ТБ. Однак поодинокими і фрагментарними є дослідження стану цитокінової регуляції залежно від характеру резистентності МБТ.

Пильна увага дослідників до механізмів реалізації програмованої смерті клітин імунного захисту обумовлена їх значенням в імунопатогенезі різних захворювань, у тому числі і туберкульозу. Саме апоптозу та порушенням його регуляції належить одне з провідних місць у виникненні запалення, розвитку імунної недостатності, перsistенції мікроорганізмів та звільненні організму хазяїна від екзогенних та ендогенних патогенів.

Вітчизняними вченими доведено, що у пацієнтів з деструктивним ТБ легень спостерігається значне зниження інтенсивності синтезу NO. Використання донатора аргініну гідрохлорид у пацієнтів з ТБ на фоні режимів протитуберкульозної хіміотерапії дозволяє суттєво збільшити продукцію NO, що значно покращує переносимість та підвищує ефективність етіотропної терапії.

У зв'язку із вище викладеним, дисертаційна робота Інги Василівни Єременчук, яка присвячена проблемі підвищення ефективності лікування хворих на МРТБ легень шляхом удосконалення патогенетичного лікування на підставі встановлених особливостей показників ендогенної інтоксикації, цитокінової та апоптичної регуляції, спрямованого на корекцію виявлених змін є актуальною і має наукове та практичне значення.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами

Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи «Клінічно-патогенетичні особливості перебігу туберкульозу і неспецифічних захворювань легень у поєднанні з патологією інших органів та систем, удосконалення діагностики та лікування» (№ держ. реєстрації 0112U003543) та науково-дослідної роботи, що виконувалася за кошти державного бюджету «Патогенетичні особливості формування синдрому системної запальної відповіді при поширені формах хіміорезистентного туберкульозу легень, удосконалення діагностики, оптимізація програм лікування та профілактики» (№ держ. реєстрації 0114U002473).

Новизна дослідження та одержаних результатів.

Ретроспективним дослідженням установлено, що середній темп приросту поширеності МРТБ за останні роки збільшився на 93,3 %. Уточнено аналіз щодо соціальних та медичних груп ризику розвитку МРТБ у Чернівецькій області, найвищий відсоток серед соціальних чинників склали безробітні особи працездатного віку (56,5 %), серед медичних факторів ризику – особи із супутніми захворюваннями травної системи (36,5 %). Уперше визначено, що профіль медикаментозної резистентності МБТ залежить від рівня окремих цитокінів у плазмі крові хворих з МРТБ легень. Установлено, що вміст прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-18) та протизапального ІЛ-10 залежить від клінічної форми ТБ. Уперше встановлено, що у хворих на МРТБ легень наявний істотний дисбаланс процесів апоптозу та проліферації у різних типах клітин легеневої паренхіми та супроводжується більш масивними реакціями некрозу-казеозу.

Доведено, що сходинкові схеми уведення ін'єкційних фторхінолонів в інтенсивну фазу лікування хворих на МРТБ упродовж одного місяця з переходом на таблетувальний їх прийом сприяють скороченню термінів припинення бактеріовиділення, регресії розмірів порожнин розпаду та зникнення основних клінічних проявів. Удосконалено програму патогенетичного лікування, що полягає в призначенні аргініну глутамат з метою корекції біохімічних змін, пов'язаних з розвитком медикаментозного токсичного ураження печінки та застосуванні аргініну гідрохлорид, який сприяє усуненню ознак ендогенної інтоксикації, урегулюванню показників цитокінового балансу.

Практичне значення результатів дослідження

Здобувачем обґрунтована доцільність визначення окремих маркерів ендогенної інтоксикації (лейкоцитарний індекс інтоксикації, індекс Кребса, ядерний індекс ендотоксикозу, індекс співвідношення лейкоцитів і ШОЕ) при МРТБ з метою контролю за динамікою специфічного запального процесу, прогнозом та ефективністю лікування.

На підставі встановлених особливостей динаміки біохімічних показників та ендогенної інтоксикації, рівня монооксиду нітрогену, окремих цитокінів та проліферативно-апоптичної активності у хворих на МРТБ легень визначені порушення, які потребують подальшої корекції шляхом модифікації схеми лікування з включенням до хіміотерапії в інтенсивну фазу (упродовж одного місяця) ін'єкційних форм фторхінолонів III-IV поколінь (левофлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин) з переходом на їх таблетувальний прийом (сходинкова терапія), що достовірно сприяє покращанню критеріїв оцінки ефективності лікування.

Удосконалено програму патогенетичного лікування, що полягає в призначенні аргініну глутамат з метою корекції біохімічних змін, пов'язаних з розвитком медикаментозного токсичного ураження печінки та застосуванні аргініну гідрохлорид, який сприяє усуненню ознак ендогенної інтоксикації, урегулюванню показників цитокінового балансу.

Результати роботи впроваджені в практичну роботу відділень 10 обласних протитуберкульозних закладів України, закордоном та навчальний процес 2 профільних кафедр. За матеріалами дисертації видано 1 інформаційний лист, 1 нововведення, отримано 2 державні патенти України на корисні моделі.

Зміст та оформлення дисертації

Дисертація написана українською мовою, викладена в традиційному стилі, за змістом та формою відповідає вимогам ДАК України. Обсяг дисертації 185 сторінок друкованого тексту, містить 4 додатки, список використаних джерел нараховує 256 найменувань (175 кирилицею і 81 – латиницею).

Робота ілюстрована 32 таблицями, 27 рисунками, що полегшує сприйняття викладеного матеріалу. Усі розділи за своєю суттю, науково-методичним підходом, об'ємом і методами статистичного аналізу, тлумаченням отриманих даних, висновками і практичними рекомендаціями відображають важливу і виважену наукову дисертаційну роботу.

Вступ присвячений розкриттю актуальності вибраного наукового напрямку, обґрутовує доцільність проведення дослідження, формулює мету та завдання дисертаційної роботи, вказує новизну та практичне значення результатів, описує особистий внесок здобувача.

Розділ огляду літератури лаконічний, містить три підрозділи, у яких згідно поставлених меті і завдань дисертації висвітлені основні наукові досягнення по досліджуваній проблемі та чітко окреслені невирішені питання. Зауважень немає.

У розділі «Матеріали та методи дослідження» ґрунтовно висвітлені клінічна характеристика хворих, використані методи дослідження, у тому числі статистичні методи обробки отриманого матеріалу, посилання та дотримання вимог біоетики. Усі методики, що використовуються у наукових дослідженнях, є сучасними й високоінформативними.

Розділ 3 присвячений ретроспективному аналізу поширеності первинної і набутої стійкості мікобактерій туберкульозу до antimікобактеріальних препаратів, установлення груп ризику щодо розвитку МРТБ легень у Чернівецькій області.

Установлений розподіл хворих за соціальними чинниками, характерними для Чернівецької області є високий відсоток безробітних осіб (56,5 %) та мігрантів (39,1 %), серед медичних факторів ризику у хворих на МРТБ домінують виявлені супутні захворювання травної системи (36,5 %). Розділ написаний змістовно, містять окремі технічні та стилістичніogrіхи.

У розділі 4 наведено результати вивчення показників ендогенної інтоксикації, вмісту окремих інтерлейкінів та монооксиду нітрогену й вивчення апоптичної активності епітеліоцитів бронхів та клітин легеневої паренхіми при вперше діагностованому хіміорезистентному туберкульозі легень залежно від варіанту резистентності мікобактерій до antimікобактеріальних препаратів. Розділ складається з 3-х підрозділів. У підрозділі 4.1 показано, що у хворих на МРТБ, порівняно з хворими на чутливий ТБ, наявними є більш вираженими ознаками ендогенної інтоксикації за даними оцінки інтегральних індексів, що є прогностично несприятливим, оскільки свідчить на користь виснаження клітинної ланки імунної регуляції. У підрозділі 4.2 показано, що у хворих на МРТБ легень відмічається достовірне зростання вмісту прозапальних цитокінів у сироватці крові (ІЛ-6 та ІЛ-18) із зниженою продукцією протизапального (ІЛ-10), визначена достовірна залежність досліджуваних ЦК від варіанту резистентності МБТ. Установлено, що у хворих на МРТБ порівняно з чутливим ВДТБ наявне достовірне зниження в сироватці крові рівня кінцевих метаболітів NO на 46 %. Отже, отримані результати дослідження зобов'язують скорегувати виявлені зміни у обстежуваних хворих шляхом удосконалення патогенетичного лікування. Підрозділ 4.3 присвячений дослідженню проліферативної активності та визначення інтенсивності апоптозу епітеліоцитів бронхів та клітин легеневої паренхіми у хворих на ВДТБ чутливий та МРТБ легень. Установлено наявність дисбалансу між процесами апоптозу і проліферацією, в результаті чого спричиняється загибель епітеліоцитів бронхів та клітин легеневої паренхіми через активацію некрозу-казеозу. У цілому, розділ викладений у науковому стилі, добре проаналізований, використані сучасні методи статистичного аналізу. Аргументованим і цікавим є матеріал присвячений дослідженню апоптозу та проліферативній активності клітин бронхолегеневої паренхіми.

Особливих зауважень, крім граматичних помилок та окремих стилістичних зворотів немає.

Розділ 5 присвячений удосконаленню та оцінці ефективності лікування МРТБ легень, який складається з двох підрозділів. У підрозділі 5.1 висвітлена клінічна ефективність застосування таблетованих та ін'єкційних форм фторхінолонів різного покоління в інтенсивну фазу лікування хворих на МРТБ. У підрозділі 5.2 висвітлено шляхи удосконалення патогенетичного лікування в інтенсивну фазу шляхом призначення аргініну глутамат з метою корекції біохімічних змін, пов'язаних з розвитком медикаментозного токсичного ураження печінки та застосування аргініну гідрохлорид, який сприяє усуненню ознак ендогенної інтоксикації, урегулюванню показників цитокінового балансу.

Заключний розділ «Аналіз та узагальнення одержаних результатів» свідчить про достатньо високий рівень володіння матеріалом, аналітичні здібності та клінічну зрілість дисертанта. Викладений послідовно, логічно й аргументовано.

Висновки та практичні рекомендації логічно випливають з результатів дослідження, чітко сформульовані. Список використаних джерел містить достатню кількість сучасних вітчизняних та зарубіжних літературних посилань.

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

В основу роботи покладено дані ретроспективного (6468 медичних карт) та проспективного (116 хворих) клінічного спостереження пацієнтів, в тому числі, із хіміорезистентним туберкульозом. Здобувачем проаналізовані та інтерпретовані отримані дані, проведено їх співставлення з даними сучасної світової літератури, з урахуванням стану проблеми на сьогодення. Отримані результати були оброблені сучасними статистичними методами, що й дозволило здобувачеві отримати вірогідні результати. Таким чином, достатній клінічний матеріал та методологічно вірний розподіл хворих на групи дозволили дисертанту отримати достовірні результати і зробити аргументовані висновки. Рекомендації, що надані в дисертації, є логічним завершенням

результатів роботи і можуть використовуватися на етапах надання допомоги таким пацієнтам.

Повнота викладу матеріалів в опублікованих працях і автoreфераті

За темою дисертації опубліковано 24 наукових праць, із них співавтор 1 монографії, 10 статей (у тому числі 6 – у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 – у міжнародному виданні, 4 – у журналах зареєстрованих у міжнародних наукометричних системах Science Index та Google Scholar), опубліковано 13 тез доповідей в матеріалах науково-практичних конференцій та конгресів. Автoreферат дисертації написаний у відповідності із змістом дисертації та відображає її суть. У ньому викладено основні положення і висновки дисертації.

Недоліки дисертації та автoreферату щодо їх змісту і оформлення

Принципових зауважень до тексту і результатів дисертаційного дослідження та автoreферату немає. Недоліки дисертації, що стосувалися змісту, нумерації таблиць, редагування висновків і практичних рекомендацій, стилістичних, граматичних помилок та технічних огріхів були виправлені автором на етапі попереднього рецензування роботи, як у дисертації, так і в автoreфераті. Зауваження не носять принципового характеру і, у цілому, не впливають на якість проведеного наукового дослідження. У ході аналізу дисертаційного дослідження виникли наступні запитання:

1. Чому Ви обрали саме препарати аргініну глутамат та аргініну гідрохлорид для удосконалення патогенетичного лікування?
2. Чим можна пояснити виявлені Вами особливості апоптичної активності різних типів клітин легеневої паренхіми у хворих на туберкульоз?
3. Чим, на Вашу думку, можна пояснити такі низькі рівні ІЛ-18 у хворих на РРТБ і чи має це якесь прогностичне значення?

Рекомендації щодо використання результатів дисертації у практиці.

Результати дисертаційної роботи можуть бути впроваджені в практичну діяльність протитуберкульозних закладів з метою діагностики та підвищення ефективності лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень в інтенсивну фазу.

Відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Єременчук Інги Василівни «Клініко-імунологічні особливості мультирезистентного туберкульозу легень у вперше діагностованих хворих, ефективність та оптимізація лікування», що виконана під керівництвом д.мед.н., професора Тодоріко Лілії Дмитрівни, є завершеною науковою працею, яка вирішує актуальну задачу фтизіатрії – підвищення ефективності лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень шляхом удосконалення патогенетичного лікування на підставі встановлених особливостей показників ендогенної інтоксикації, цитокінової та апоптичної регуляції, спрямованого на корекцію виявленіх змін.

Актуальність обраної теми, обсяг та об'єктивність дослідження, наукова новизна, теоретичне і практичне значення результатів, які отримані в роботі, широке їх впровадження в медичну практику дають можливість зробити висновок, що дисертаційна робота Єременчук Інги Василівни цілком відповідає вимогам постанови Кабінету Міністрів України № 567 від 27 липня 2013 р., п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук спеціальністю 14.01.26 – фтизіатрія.

Офіційний опонент,
завідувач кафедри
фтизіатрії та пульмонології
Харківського національного
медичного університету
доктор медичних наук, професор



O. С. Шевченко