

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора
Петренка Василя Івановича 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. Пріоритетними завданнями відповідно до завдань тисячоліття в сфері подолання туберкульозу (ТБ) є стимулювання пошуку та впровадження нових і удосконалення наявних методів і технологій діагностики, лікування та профілактики ТБ, зокрема й шляхом підвищення міжнародної співпраці, продовження дослідження поширеності супутньої патології у хворих на ТБ з установленням впливу виявлених змін на ефективність лікування, надання особливої уваги зменшенню тягаря занедбаних, тяжких, резистентних, поширених та ускладнених форм ТБ як найбільш епідеміологічно небезпечних; продовження епідеміологічних досліджень з ТБ та прогнозуванням динаміки розвитку для удосконалення організаційних аспектів щодо лікування і профілактики; організація профілактичної роботи серед осіб, що належать до сформованих груп ризику стосовно ТБ, зокрема внутрішньо переміщених осіб та мігрантів.

Соціально-економічна ситуація в Україні, зростання питомої ваги кількості випадків ТБ за участі медикаментозно стійких штамів мікобактерій туберкульозу (МБТ), зокрема поширення мультирезистентного та із розшириною резистентністю (МРТБ та РРТБ) туберкульозу, становлять серйозну проблему і виклики для фтизіатричної й медичної служби загалом. Питання протидії ТБ в Україні є одним із пріоритетних напрямів державної політики в сфері охорони здоров'я і соціального розвитку та є предметом міжнародних зобов'язань. У 2014 р. Україна вперше увійшла до п'яти країн світу з найвищим тягарем МРТБ.

Численні науковці зараховують ТБ до імунодефіцитних захворювань з виразними змінами в цитокіновому балансі. Саме завдяки цитокінам відбуваються складний каскад міжклітинних взаємодій і саме від них залежить, за яким шляхом імунна система макроорганізму відповідатиме на проникнення інфекційного агента. Вивчення особливостей патогенезу туберкульозного процесу в сучасних умовах потребує уважного перегляду певних паралелізмів і феноменів запального

процесу. За даними окремих авторів особливістю ТБ є розвиток його маніфестних форм на тлі різного генезу неспроможності імунного захисту. Феномен природної клітинної загибелі є одним з компонентів імунореактивності, дисбаланс регуляції процесів якого є проявом системної запальної реакції, а порушення рівноваги відображається на патоморфозі такого імунозалежного захворювання, як ТБ.

У зв'язку із вище викладеним, дисертаційна робота І. В. 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 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 поширеніх формах хіміорезистентного туберкульозу легень, удосконалення діагностики, оптимізація програми лікування та профілактики» (№ держ. реєстрації 0114U002473).

Новизна дослідження та одержаних результатів. Вперше визначені особливості поширення ТБ з первинною та набутою резистентністю МБТ у Чернівецькій області (2008-2013 роки), уточнені соціальні та медичні групи ризику щодо розвитку МРТБ. Серед соціальних факторів переважали безробітні особи працездатного віку (56,5 %), мігранти (39,1 %), особи, що контактують із хворими на резистентний ТБ (12,7 %), серед медичних факторів ризику – особи із супутніми захворюваннями травної системи (36,5 %).

Уперше визначено, що профіль медикаментозної резистентності МБТ залежить від рівня окремих цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-18) у плазмі крові хворих з МРТБ легень: що більш значущі зрушенні цитокінового балансу, то ширший варіант резистентності. Вміст даних цитокінів залежить від клінічної форми ТБ. Уперше встановлено, що у хворих на МРТБ легень наявний дисбаланс процесів апоптозу та проліферації у різних типах клітин легеневої паренхіми. Отримані

зміни проліферативно-апоптичної активності характеризують поширені клінічні форми МРТБ, супроводжуються більш масивними реакціями некрозу-казеозу з переважанням розвитку незворотного порушення архітектоніки бронхолегеневої паренхіми.

Оптимізовано існуючі стандартні схеми лікування хворих на МРТБ в інтенсивну фазу шляхом уведення ін'єкційних фторхінолонів упродовж одного місяця з переходом на таблетований прийом (ступенева схема), що сприяє скороченню термінів припинення бактеріовиділення, прискоренню регресії розмірів порожнин розпаду та клінічних проявів. Установлено, що призначення аргініну гідрохлорид в інтенсивну фазу сприяє підвищенню ефективності лікування МРТБ, що підверджується скороченням часу конверсії мокротиння, урегулюванням балансу про- (ІЛ-6, ІЛ-18) та протизапальних цитокінів (ІЛ-10), та підвищенню синтезу монооксиду нітрогену на тлі зниження індексів ендогенної іントоксикації та позитивної клінічної динаміки. Обґрунтовано доцільність застосування у комплексному лікуванні хворих на МРТБ легень в інтенсивну фазу гепатопротектора аргініну глутамат для корекції виявлених змін функціональної активності печінки та попередження розвитку гепатотоксичних реакцій у відповідь на тривалий прийом антимікобактеріальних препаратів.

Практичне значення результатів дослідження. Установлені особливості динаміки біохімічних показників та ендогенної іントоксикації, рівня монооксиду нітрогену, окремих цитокінів та проліферативно-апоптичної активності у хворих на МРТБ легень та визначені порушення, які потребують подальшої корекції. Модифіковано схеми лікування з включенням до антиміклбактеріальної терапії в інтенсивну фазу (упродовж одного місяця) ін'єкційних форм фторхінолонів III-IV поколінь (левофлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин) з переходом на їх таблетований прийом, що достовірно сприяє покращанню основних індикаторів оцінки ефективності лікування.

Обґрунтована доцільність визначення окремих маркерів ендогенної іントоксикації (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.

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, урегульованню показників цитокінового балансу, підвищення синтезу монооксиду нітрогену.

Результати роботи доповідалися на чисельних наукових форумах, у т.ч., і на міжнародних, впроваджені в практичну роботу 8 відділень обласних протитуберкульозних закладів України (Київський міський протитуберкульозний диспансер №1, Харківський протитуберкульозний диспансер, Кам'янець-Подільська міська поліклініка №1, протитуберкульозне відділення, Івано-Франківський обласний фтизіо-пульмонологічний центр, Косівський фтизіо-пульмонологічний диспансер, Коломийська ЦРЛ, фтизіатричний кабінет, Тернопільський обласний протитуберкульозний диспансер, Запорізький обласний протитуберкульозний диспансер «ЗОР», Обласний клінічний протитуберкульозний диспансер (м. Чернівці), Чернівецький міський протитуберкульозний диспансер, ПМСУ «Інститут Фтизиопульмонології «Кирилл Драганюк», відділ хіміорезистентного туберкульозу, м. Кишинів, Республіка Молдова) та навчальний процес профільних кафедр ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет» та Івано-Франківський національний медичний університет. За матеріалами дисертації видано інформаційний лист «Спосіб оптимізації патогенетичного лікування мультирезистентного туберкульозу легень шляхом призначення аргініну глутамат» (м. Київ, 2015). За матеріалами дисертації видано 1 інформаційний лист, 1 нововведення, отримано 2 патенти України на корисні моделі, 5 раціоналізаторських пропозицій.

Послідовність викладу результатів дослідження у 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, складаються із вступу, огляду літератури, трьох розділів власних досліджень, узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, який нараховує 256 найменувань (175 кирилицею і 81 – латиницею). Робота ілюстрована 32

таблицями, 27 рисунками, що не перевантажують, а вдало доповнюють викладений матеріал. Усі розділи за своєю суттю, науково-методичним підходом, об'ємом і методами статистичного аналізу, тлумаченням отриманих даних, висновками і практичними рекомендаціями відображають важливу і повноцінно виражену наукову дисертаційну роботу. У цілому, аналіз дисертаційної роботи складає загальне позитивне враження.

У вступі автор аналізує стан проблеми та обґруntовує необхідність проведеного наукового дослідження, чітко формулює мету та завдання, які спрямовані на підвищення ефективності діагностики та лікування МРТБ легень. Вступ структурований згідно з вимогами ДАК України, усі фрагменти викладені чітко, послідовно.

Розділ огляду літератури лаконічний, висвітлені актуальні питання, а саме: особливості епідеміології, імунопатогенезу та клінічного перебігу хіміорезистентного туберкульозу легень. Відмічено важливість визначення медичних та соціальних факторів ризику розвитку туберкульозу. Акцентується увага на сучасний погляд щодо підвищення ефективності комплексної антимікобактеріальної терапії. Суттєвих зауважень до викладеного матеріалу немає.

У другому розділі, наводиться характеристика матеріалу власних досліджень, методик обстеження, програми лікування, наведена загальна характеристика хворих, що увійшли у досліджувану вибірку. Підбір груп дослідження є репрезентативним. Обсяг клінічного матеріалу є достатнім, а застосовані методи дослідження є сучасними й адекватними щодо вирішення поставлених задач. Використані сучасні статистичні методи обробки даних. Виконання дисертаційного дослідження забезпечене дотриманням правил біоетики.

У третьому розділі дисертації «*Ретроспективний аналіз поширеності первинної і набутої стійкості мікобактерій туберкульозу до антимікобактеріальних препаратів, групи ризику щодо розвитку мультирезистентного туберкульозу легень у Чернівецькій області*» на підставі проведених досліджень дисертантом визначена загальна тенденція до приросту показника поширеності не тільки моно-, полі-, а й мультирезистентного ТБ, що пояснюється кращим виявленням за наявності сучасних методів діагностики

(BACTEC 960 MGIT, тест-система «GeneXpert»). Проведений аналіз резистентності МБТ до АМБП за 2008-2013 роки у Чернівецькій області засвідчив подальший приріст резистентних штамів МТБ (від 30,9 % до 41,5 %). Отже, якщо не зменшити кількість хворих на МРТБ легень шляхом удосконалення методів діагностики та підвищення ефективності етіотропного та патогенетичного лікування у даних пацієнтів, може спостерігатися негативна тенденція до приросту резистентних форм ТБ. Розділ написаний змістовно, логічно, послідовно, містить окремі технічні та стилістичні оргіхи.

Четвертий розділ – «Показники ендогенної інтоксикації, цитокінової регуляції, рівень монооксиду нітрогену та апоптична активність епітеліоцитів бронхів та клітин легеневої паренхіми при вперше діагностованому хіміорезистентному туберкульозі легень залежно від варіанту резистентності мікобактерій до antimікобактеріальних препаратів» містить три підрозди. Доведено, що у хворих на МРТБ, порівняно з хворими на чутливий ТБ, наявними є більш виражені ознаки ендогенної інтоксикації за даними оцінки інтегральних індексів та показано, що ступінь ендогенної інтоксикації при МРТБ корелює з тяжкістю перебігу захворювання та клінічними проявами інтоксикаційного синдрому. Пропонується для практичного застосування з метою оцінки ефективності медикаментозної терапії визначення інтегральних індексів ендогенної інтоксикації за показниками гемограми, що є легкодоступними і мінімальнозатратними. Установлено, що у хворих на МРТБ спостерігається дисбаланс продукції окремих про- (ІЛ-6, ІЛ-18) та протизапальних (ІЛ-10) цитокінів з розвитком ендогенної інтоксикації на фоні достовірного зниження рівня кінцевих метаболітів монооксиду нітрогену у сироватці крові, що в подальшому потребує відповідної медикаментозної корекції. Виявлено, що у хворих на МРТБ інтенсивність апоптотичних реакцій є вищою за таку при чутливому ТБ, супроводжується нижчою проліферативною активністю епітеліоцитів бронхоальвеолярної вистілки. Оскільки апоптоз епітеліоцитів, індукований внутрішньотканинними патогенами, має захисний характер, спрямований на елімінацію збудника і відновлення клітинного гомеостазу організму, то при системній запальній реакції при МРТБ з ознаками вторинного імунодефіциту зниження інтенсивності програмної клітинної загибелі, що супроводжується зниженням монооксиду нітрогену в плазмі крові, може сприяти

подальшому посиленню запалення з порушенням цитокінового балансу у бік синтезу прозапальних цитокінів і прогресуванням патологічного процесу. Усі підрозділи викладено у науковому стилі з застосуванням сучасної термінології, містять інформативні висновки, дещо розлогі. Наявні окремі технічні та граматичні помилки, на суть викладеного матеріалу не впливають.

У п'ятому розділі наведений аналіз щодо удосконалення лікування в інтенсивну фазу хворих на МРТБ легень, містить два підрозділи. Перший присвячений оптимізації схеми програмної антимікобактеріальної терапії в інтенсивну фазу шляхом призначення ін'єкційних форм уведення респіраторних фторхінолонів III-IV поколінь, наведена порівняльна характеристика ефективності та пропонується ступенева схема (перехід з ін'єкційного шляху уведення на таблетованих прийом). Доведено переваги ефективності моксифлоксаціну у схемах лікування, констатовано більшу кількість побічних реакцій при призначенні гатифлоксаціну. Установлено вірогідне підвищення ефективності лікування в інтенсивну фазу удосконаленого лікування за основними індикаторними показниками ефективності лікування (припинення бактеріовиділення, швидшою регресією рентгенологічних змін та покращання клінічної картини). Другий підрозділ присвячений аналізу ефективності удосконаленого патогенетичного лікування, яке включало різнонаправлені вектори: зниження інтенсивності запальної реакції та попередження розвитку гепатотоксичних проявів шляхом призначення аргініну глутамат та аргініну гідрохлорид, що у цілому сприяє покращанню основних показників ефективності лікування та скорочення термінів стаціонарного етапу лікування.

У кінці розділу сформульовані чіткі висновки з виходом на практичні рекомендації. Схеми антимікобактеріальної терапії узгоджено відповідно до діючого наказу МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р., а ефективність оцінювали за стандартними індикаторами. Суттєвих зауважень до викладеного матеріалу немає.

Аналіз та узагальнення одержаних результатів, який є заключним розділом дисертаційного дослідження, достатньо ґрутовний, глибоко аналітичний та аргументований, свідчить про високий рівень володіння дисертантом матеріалом та його клінічну зрілість. Роботу виконано із здатністю не тільки детально аналізувати власні дослідження, але й проводити аналогічні наукові паралелі, які

дозволили запропонувати результати дослідження до впровадження в науку та практичну охорону здоров'я.

Висновки та практичні рекомендації є повноцінними, логічно випливають з результатів наукового дослідження, сформульовані чітко та доступно для сприйняття і практичного застосування.

Список використаних джерел нараховує 256 найменувань оформленій згідно діючих стандартів, відображає сучасну інформацію з досліджуваної проблеми, містить новітні англомовні джерела.

Роботу подано до офіційного захисту вперше.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Дисертаційна робота Єременчук І. В. виконана на сучасному науково-методичному рівні й ґрунтуються на достатній кількості клінічного матеріалу. Методи дослідження сучасні, інформативні і адекватні поставленим меті і завданням. Ретельно проведена статистична обробка даних підтверджує достовірність отриманих результатів із застосуванням програмної оболонки SPSS, Biostat та «STATISTICA 6.0». Для характеристики ступеню взаємозв'язку між змінними величинами застосовували коефіцієнт кореляції Пірсона та Спірмена. Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації науково обґрунтовані, пов'язані із фактичними даними, є логічним підсумком отриманих результатів, чітко сформульовані.

Первинна документація оформлена згідно з вимогами й повністю підтверджує всі етапи виконаної роботи.

Повнота викладу матеріалів в опублікованих працях і авторефераті. 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 наукометрических системах Science Index та Google Scholar), опубліковано 13 тез доповідей в матеріалах науково-практичних конференцій та конгресів. Автореферат дисертації написаний у відповідності із змістом дисертації та відображає її суть. У ньому викладено основні положення і висновки дисертації.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення.

Викладений текст результатів дисертаційного дослідження та автореферату принципових зауважень не викликають. Виявлені у ході рецензування дисертації

технічно-стилістичні та граматичні недоліки дисертації були виправлені автором на етапі попереднього рецензування роботи.

Таким чином, наведені результати дослідження, їх аналіз, сформульовані висновки і практичні рекомендації відповідають меті та завданням дисертаційного дослідження. Висловлені зауваження не є суттєвими чи критичними та не впливають на якість проведеного дисертаційного дослідження та його висновки. У ході аналізу наукового дослідження окремі питання, що є цікавими для дискусії:

1. Чому Ви обрали для дослідження саме ці прозапальні цитокіни – ІЛ-6, ІЛ-18? У чому полягає антагоністична сутність протизапального ІЛ-10 у хворих на ТБ?
2. Поясніть, будь ласка, роль проліферативної активності різних типів клітин бронхолегеневої паренхіми у формуванні специфічної запальної реакції та залишкових змін при ТБ?

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 в інтенсивну фазу хворих на мультирезистентний туберкульоз легень.

Відповідність дисертації встановленим вимогам. Дисертаційна робота Еременчук Інги Василівни «Клініко-імунологічні особливості мультирезистентного туберкульозу легень у вперше діагностованих хворих, ефективність та оптимізація лікування» є завершеним, науковим дослідженням, яке за актуальністю, науковою новизною одержаних результатів, теоретичним та практичним значенням, у цілому, відповідає сучасним вимогам «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання» ДАК України до дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (науковий керівник – доктор медичних наук, професор Л. Д. Тодоріко). У дисертаційному дослідженні наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуальної задачі 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 виявлених змін.

Таким чином, за своєю актуальністю, науковою новизною, обсягом виконаного дослідження та практичним значенням одержаних результатів відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р. щодо кандидатських дисертацій, а здобувач заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.01.26 – фтизіатрія та відповідає профілеві спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01.

Офіційний опонент,
завідувач кафедри фтизіатрії
та пульмонології Національного
медичного університету імені О.О. Богомольця,
доктор медичних наук, професор

В.І. Петренко

