

## ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Процюка Раду Георгійовича на дисертаційну роботу Чоботар Антоніни Олександрівни «*Патогенетичне обґрунтування диференційованого лікування вперше діагностованого туберкульозу легень залежно від тиреоїдного, глюкокортикоїдного гомеостазу та цитокіно-апоптичної регуляції*», подану до захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.26 – фтизіатрія

**1. Актуальність теми дисертаційної роботи.** Аналіз літературних джерел свідчить, що існує безліч можливих факторів ризику, вплив яких на розвиток та прогресування туберкульозу до кінця не вивчений і один з таких чинників – гормональний дисбаланс. Проведені в останні роки епідеміологічні дослідження, встановили широке розповсюдження захворювань щитоподібної залози (ЩЗ). У світі нараховується близько 200 млн. осіб, які мають гіперфункцію ЩЗ. Медико-соціальна значимість проблеми йодної недостатності визначається, з одного боку, широкою розповсюдженістю зобної ендемії у більшості регіонів України, а з іншого, несприятливим впливом гіпотироксинемії на стан фізичного здоров'я та інтелектуального рівня населення.

Стійку адаптацію організму до дії комплексу несприятливих чинників при туберкульозі здійснюють ендокринні механізми адаптації гіпоталамо-гіпофізарно-наднирниковою і тиреоїдною системами. Щитоподібна залоза відіграє значну роль у формуванні протитуберкульозного імунітету та цитокінової й апоптичної регуляції. Інформація про дослідження механізму тиреопатій та наслідків впливу порушення функціональної активності щитоподібної залози та гіпофізу у пацієнтів фтизіатричного профілю у науковій літературі є малочисельною. Тому, на даний час, не можна об'єктивізувати значення тиреоїдної дисфункції як фактора прогресування туберкульозу, формування його резистентних форм та ускладнень, враховуючи, що більшість

метаболических процесів в організмі людини знаходяться під контролем тиреоїдної та глюкокортикоїдної систем і практично є невивченими у хворих з туберкульозом легень.

Все вказане вище свідчить про те, що тема дисертаційного дослідження Чоботар А.О. є вельми перспективною та актуальною.

**2. Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами.** Дисертація 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 поширених формах хіміорезистентного туберкульозу легень, удосконалення діагностики, оптимізація програми лікування та профілактики» (№ держ. реєстрації 0114U002473).

**3. Новизна дослідження та одержаних результатів.** Уперше встановлені чинники і окремі механізми формування обтяжливого впливу ендокринного дисбалансу з формуванням синдрому «нетиреоїдних захворювань» (зростання рівня вільного трийодтироніну, зниження вільного тироксину та тиреотропного гормону, зростання периферійної конверсії вільних тиреоїдних гормонів у бік трийодтироніну), імунно-цитокінової та апоптичної дезадаптації на перебіг і прогресування ТБ легень при збереженій чутливості та наявності резистентності до антимікобактеріальних препаратів залежно від клінічної форми, статі, віку з урахуванням вмісту кортизолу. Установлено, що компенсаторною реакцією підтримання тиреоїдного гомеостазу при ТБ легень зі збереженою чутливістю та наявністю резистентності до антимікобактеріальних препаратів є зсув гормоногенезу в бік вільного трийодтироніну за рахунок зростання периферійної конверсії. Отримані дані виявлено у 70 % хворих при ВДТБ та у 68,3 % при ХРТБ.

Доповнені наукові дані, що зміни гіпофізарно-тиреоїдної системи при ТБ легень залежать від віку та статі хворих як при чутливій, так і при резистентній його формі та характеризуються достовірним зниженням рівня вільного тироксину, підвищенням рівня вільного трийодтироніну і достовірним зростанням периферійної конверсії йодотиронінів на тлі зниження вмісту тиреотропного гормону, що супроводжується гіперкортизолемією.

Вперше встановлено, що особливостями клінічного перебігу туберкульозу легень зі збереженою чутливістю та наявністю резистентності до антимікобактеріальних препаратів на тлі порушення тиреоїдного гомеостазу, у порівнянні з пацієнтами, хворими на туберкульоз без порушення тиреоїдного гомеостазу, є переважання важкого загального стану, вірогідно більш вираженим є інтоксикаційний та бронхолегеневий синдроми.

Розширені наукові поняття, що дисбаланс цитокінової регуляції при чутливому та резистентному туберкульозі легень з порушенням тиреоїдного гомеостазу на тлі гіперкортизолемії характеризується достовірним зростанням рівнів ІЛ-6, ІЛ-18 та ІЛ-10. При хіміорезистентному туберкульозі легень на тлі тиреоїдного дисбалансу визначається зростання рівня ІЛ-6, практично відсутньою є достовірна реакція ІЛ-18 на тлі підвищеної активності ІЛ-10.

Уперше визначена роль проліферативної та апоптичної активності епітеліоцитів слизової оболонки бронхів при чутливому та хіморезистентному туберкульозі легень залежно від показників тиреоїдного гомеостазу.

Обґрунтовано доцільність застосування у схемі комплексної хіміотерапії хворих на туберкульоз легень препарату біс-( $\gamma$ -L-глутаміл)-L-цистеїніл-біс-гліцин динатрієвої солі за запропонованою схемою, що призводить до підвищення ефективності лікування за загальноприйнятими критеріями оцінки ефективності.

**4. Практичне значення результатів дослідження.** Проведено аналіз клінічно-патогенетичних особливостей перебігу, імунологічної, цитокінової і апоптичної регуляції та оцінку показників ендогенної інтоксикації при туберкульозі легень зі збереженою чутливістю та наявністю резистентності до

антимікобактеріальних препаратів на тлі виявлених порушень тиреоїдного гомеостазу залежно від глюкокортикоїдної функції з урахуванням віку, статі, клінічної форми туберкульозу, що дозволило визначити особливості клінічного перебігу туберкульозу у даних групах пацієнтів та удосконалити програму патогенетичного лікування з призначенням до комплексної терапії препарату біс-(гама-L-глутаміл)-L-цистеїніл-біс-гліцин динатрієва сіль (глутоксим).

Результати наукової роботи впроваджені в практичну роботу обласних протитуберкульозних диспансерів п'яти областей України (Запорізької, Івано-Франківської, Тернопільської, Харківської, Чернівецької) та ПМСУ «Інститут Фтизіопульмонології «Кирилл Драганюк», (м. Кишинів, республіка Молдова) та навчально-педагогічний процес ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет».

За матеріалами дисертації отримано патент України на корисну модель, видано інформаційний лист, 2 раціоналізаторські пропозиції.

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

Дисертація написана українською мовою, викладена в традиційному стилі на 197 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 32 таблицями, 46 малюнками. За змістом та формою відповідає вимогам ДАК України. Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, аналізу матеріалів і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних літературних джерел, який нараховує 286 найменувань, з них 218 – кирилицею, 68 - латиницею. 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.

Загальне враження від дисертації позитивне.

У вступі автор проводить аналіз стану проблеми та обґрунтовує необхідність та своєчасність наукового дослідження, формулює мету та завдання, які спрямовані на підвищення ефективності лікування вперше

діагностованого чутливого та хіміорезистентного туберкульозу легень на тлі порушення тиреоїдного гомеостазу. Сформульований дисертантом висновок вказує на актуальність обраної теми дослідження.

У розділі огляду літератури висвітлюються такі невирішені питання: поширеність, особливості клінічного перебігу та можливості підвищення ефективності лікування вперше діагностованого чутливого та хіміорезистентного туберкульозу легень на тлі порушення тиреоїдного гомеостазу. Вказано на важливість проблеми лікування туберкульозу, особливо, з урахуванням функціональної активності щитоподібної залози та його удосконаленням із застосуванням імуномодуючих препаратів з метою підвищення ефективності комплексної терапії. Зауважень немає.

У другому розділі, який присвячений характеристиці матеріалу власних спостережень, методів обстеження, лікування вперше діагностованого чутливого та хіміорезистентного туберкульозу легень на тлі порушення тиреоїдного гомеостазу, наведена загальна характеристика хворих (обстежено всього 120 хворих, з 60 хворих на чутливий туберкульоз легень та 60 хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень). Підбір груп дослідження є репрезентативним. Обсяг клінічного матеріалу та застосовані методи дослідження (клінічні, лабораторні, рентгенологічні, мікробіологічні, імуноферментні, імуноцитохімічні, статистичні) є достатніми й адекватними для вирішення поставлених задач, а обрані методи лікування хворих відповідають прийнятим нормативним документам та клінічному протоколу. Обчислення результатів дослідження проводилося із застосуванням стандартних статистичних методів, що обґрунтовують необхідний для медичних досліджень рівень достовірності відмінностей між показниками у різних групах обстежених. При виконанні дисертаційного дослідження забезпечено дотримання вимог біоетики.

Третій розділ дисертації *«Особливості функціонування щитоподібної залози, стан тиреотропної функції гіпофіза, вміст кортизолу у хворих на вперше діагностований чутливий та резистентний туберкульоз легень*

залежно від клінічної форми, віку та статі хворих» має 4 підрозділи, у яких висвітлено особливості функціонування щитоподібної залози, стан тиреотропної функції гіпофіза та кіркової речовини надниркових залоз (рівень кортизолу) при вперше діагностованому туберкульозі легень. На підставі проведених досліджень дисертантом визначена характеристика ендокринних зсувів у гіпофізарно-тиреоїдній системі та рівень кортизолу у хворих на туберкульоз легень залежно від клінічної форми, статі, віку при чутливому та хіміорезистентному туберкульозі легень. Автором чітко виділені особливості порушення тиреоїдного гомеостазу, які зустрічаються найчастіше та дається аналіз отриманих результатів. Усі підрозділи написані чітко, змістовно, але містять окремі технічні та стилістичні огріхи.

У четвертому розділі – *«Клінічні особливості перебігу вперше діагностованого туберкульозу легень залежно від варіанту функціональної активності щитоподібної залози та вмісту кортизолу»* автор аналізує особливості загального стану, інтоксикаційного та бронхолегеневого синдромів у хворих на туберкульоз легень залежно від функціональної тиреоїдної активності. Установлено, що у сучасних епідеміологічних умовах, коли відбувається ріст захворюваності на хіміорезистентний туберкульоз легень, у його клінічній структурі переважають інфільтративна та дисемінована форми. Важкість процесу зумовлена швидким прогресуванням специфічного процесу на тлі порушення тиреоїдного гомеостазу, що супроводжується, у більшості випадків гіперкортизолемією. Розділ написаний змістовно, містить окремі граматичні помилки.

У п'ятому розділі наведена оцінка окремих показників цитокінової регуляції, лейкоцитарного індексу інтоксикації та апоптичної активності епітеліоцитів бронхів при вперше діагностованому чутливому та резистентному туберкульозі легень залежно від варіанту тиреоїдного гомеостазу та вмісту кортизолу, містить три підрозділи. Визначено рівень цитокінової регуляції та апоптичну активність епітеліоцитів бронхів у хворих залежно від функціональної активності ЩЗ. Доведено, що у хворих на вперше

діагностований чутливий та резистентний туберкульоз легень з нормальною функціональною активністю щитоподібної залози визначається вірогідне зростання рівнів ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-18 коефіцієнт балансу зрушений у бік прозапальної активності, у порівнянні з пацієнтами без даного чинника. На тлі порушення тиреоїдного гомеостазу апоптична активність епітеліоцитів бронхів знижена у порівнянні з пацієнтами без даного чинника, що вказує на важливу роль тиреоїдних гормонів. Розділ ґрунтовно проаналізований, особливих зауважень до викладеного матеріалу немає.

Шостий розділ присвячений оцінці ефективності застосування біс-( $\gamma$ -L-глутаміл)-L-цистеїніл-біс-гліцин динатрієвої солі у комплексній терапії хворих на чутливий та хіміорезистентний туберкульоз легень на тлі виявлених порушень тиреоїдного гомеостазу. Доведено, що додавання цього препарату до антимікобактеріальної терапії підвищує ефективність лікування хворих на туберкульоз, зокрема, запропонована методика удосконаленого лікування сприяє прискоренню термінів зникнення симптомів інтоксикації, бронхолегеневого синдрому, нормалізації показників гемограми, імунограми, припинення бактеріовиділення у 94,7 % (середній час конверсії –  $2,5 \pm 0,2$  міс.) при чутливому туберкульозі легень та у 55,6 % (середній час конверсії –  $5,3 \pm 0,8$  міс.) при ХРТБ, зникнення деструктивних змін в легенях реєструється у 88,5 % при чутливому та у 79,4 % хворих при ХРТБ. Окрім граматичних, стилістичних та технічних огріхів суттєвих зауважень до викладеного матеріалу дослідження немає.

Заключний розділ «Аналіз та узагальнення одержаних результатів» свідчить про глибоке володіння матеріалом, високу аналітичну здатність та клінічну зрілість дисертанта, робота виконана науковцем із здатністю не тільки детально аналізувати власні дослідження, але й практично підходити до їх застосування у медичній практиці.

Висновки та практичні рекомендації логічно випливають з результатів дослідження. Список літератури відображає сучасну інформацію з досліджуваної проблеми.

Роботу подано до офіційного захисту вперше.

**6. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Дисертаційна робота Чоботар А.О. виконана на сучасному науково-методичному рівні й ґрунтується на достатній кількості клінічного матеріалу (обстежено 120 хворих на туберкульоз легень, з них 60 хворих на вперше діагностований туберкульоз легень зі збереженою чутливістю до протитуберкульозних препаратів та 60 хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень). Дизайн дослідження (рандомізоване, контрольоване) та достатня кількість матеріалу дозволили провести статистичну обробку даних та отримати достовірні результати. Застосовані в роботі методи досліджень – стандартні, інформативні та відповідають поставленій меті і завданням. Дані результатів обстеження та лікування хворих опрацьовувались та обчислювались з використанням статистичного пакету ліцензійної програми "STATISTICA 13" (StatSoft Inc., USA). Установлення діагнозів та призначення лікування хворих здійснено згідно сучасних європейських рекомендацій та уніфікованих клінічних протоколів.

Наукові положення дисертації, висновки та практичні рекомендації випливають з результатів власних досліджень, а останні обґрунтовані адекватними сучасними інформативними методиками дослідження, обсягом проведеної роботи.

**7. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.** За матеріалами досліджень опубліковано 25 наукових праць, із них співавтор 1 монографії, 8 статей (у тому числі 6 статей у наукових фахових виданнях рекомендованих МОН України, 1 – у міжнародному виданні, 1 – у виданні, що зареєстроване у міжнародних наукометричних системах Science Index, Google Scholar), 16 тез доповідей у матеріалах симпозіумів та науково-практичних конференцій. Опубліковані праці повністю відображають результати дослідження та висновки дисертаційної роботи. Автореферат дисертації відповідає за змістом дисертації та відображає її суть.

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

Суттєвих зауважень щодо результатів і тексту дисертаційного дослідження та автореферату Чоботар А.О. немає. Дисертація та автореферат оформлені згідно існуючих вимог ДАК України щодо кандидатських дисертацій. Деякі технічні, стилістичні та граматичні помилки не носять принципового характеру. Проте слід звернути увагу на деякі недоліки та побажання:

1. Робота написана літературною науковою українською мовою, однак, трапляються окремі граматичні помилки.
2. У дисертаційній роботі зустрічаються окремі повтори.
3. Табличний матеріал необхідно вивірити згідно технічних вимог.

Отже, наведені у дисертаційній роботі результати дослідження, їх аналіз, висновки і практичні рекомендації дозволяють стверджувати, що мета дисертаційного дослідження досягнута, всі поставлені завдання вирішені. Висловлені під час рецензування роботи зауваження не мають принципового характеру і не впливають на загальну високу оцінку проведеного наукового дослідження дисертаційної роботи.

У результаті аналізу дисертаційного дослідження виникли наступні дискусійні запитання:

1. У чому полягає взаємозв'язок між процесами апоптозу та тиреоїдного гомеостазу?
2. Що таке синдром «нетиреоїдних захворювань»?
3. Чи достатнім є призначення 15 ін'єкцій біс-(гама-L-глутаміл)-Лцистеїніл-біс-гліцин динатрієвої солі хворим на чутливий та резистентний туберкульоз легень з метою корекції змін імунної дисфункції та показників тиреоїдного гомеостазу?

### **9. Рекомендації, щодо використання результатів дисертації в практиці.**

Результати дисертаційної роботи можуть бути впроваджені в практичну діяльність протитуберкульозних закладів з метою підвищення ефективності лікування та діагностики чутливого і хіміорезистентного туберкульозу легень з порушенням тиреоїдного гомеостазу. Матеріали дисертації можуть бути використані у навчальному процесі студентів вищих медичних навчальних закладів України III – IV рівнів акредитації на кафедрах фтизіатрії та пульмонології.

