

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Зайкова Сергія Вікторовича 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

Актуальність теми дисертаційної роботи.

Загальновизнано, що, як в усьому світі, так і в Україні, проблема туберкульозу (ТБ) не тільки продовжує залишатися серйозним викликом для суспільного здоров'я, але й захворюванням, що приносить значні втрати для здоров'я населення й економіки країни у цілому. Наукові дослідження по всіх головних напрямках боротьби з ТБ (діагностика, лікування, профілактика – один із «стовпів» стратегії «Покласти край ТБ»).

Окремі дослідження у галузі фтизіатрії стверджують, що у формуванні протитуберкульозного імунітету та цитокінової й апоптичної регуляції щитоподібна залоза відіграє не останню роль. Показано, що тиреоїдний дисбаланс має негативний вплив на ефективність протитуберкульозної терапії, що призводить до пролонгування термінів зникнення клінічних симптомів, припинення бактеріовиділення і зникнення деструкцій, однак ці дані є малочисельними та фрагментарними. Щодо лікування хворих на ТБ у поєднанні з різними варіантами дисфункції щитоподібної залози з урахуванням вираженості функціонування кіркової речовини надніркових залоз, то на сьогодні є відсутніми рекомендації, щодо особливостей тактики ведення таких пацієнтів.

Таким чином, обраний дисертанткою напрямок наукового дослідження є перспективним, оскільки дозволяє не тільки встановити значення ендокринопатій як можливого чинника прогресування захворювання, ускладнень із формуванням резистентності, а й проводити пошук нових методів діагностики та лікування ТБ.

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» (№ державної 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» (№ державної реєстрації 0114U002473).

Наукова новизна та теоретичне значення результатів дослідження.

У ході дослідження встановлено, 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. Незалежно від клінічної форми ТБ у пацієнтів визначається достовірне зниження рівня тиреотропного гормону, вільного тироксину та зростання показника периферійної конверсії на тлі гіперкортизолемії. Зміни гіпофізарно-тиреоїдної системи при ТБ легень залежать від віку та статі хворих як при чутливій, так і при резистентній його формі, а також характеризуються достовірним зниженням рівня вільного тироксину, підвищеннем рівня вільного трийодтироніну і достовірним зростанням периферійної конверсії йодотиронінів на тлі зниження вмісту тиреотропного гормону, що супроводжується гіперкортизолемією.

Вперше встановлено, що особливостями клінічного перебігу ТБ легень на тлі порушення тиреоїдного гомеостазу є переважання важкого загального стану, іントоксикаційного та бронхолегеневого синдромів. Доповнені наукові дані, що дисбаланс цитокінової регуляції при ТБ легень з порушенням тиреоїдного гомеостазу на тлі гіперкортизолемії характеризується достовірним зростанням

рівнів ІЛ-6, ІЛ-18 та ІЛ-10. Доведена роль проліферативної та апоптичної активності епітеліоцитів слизової оболонки бронхів у формуванні запальної реакції при чутливому та хіміорезистентному туберкульозі легень, що залежать від функціональної активності щитоподібної залози та рівня кортизолу.

Удосконалено оптимізоване диференційоване патогенетичне лікування та обґрунтовано доцільність застосування у схемі комплексної хіміотерапії хворих на ТБ легень препарату біс-(гама-L-глутаміл)-Lцистеїніл-біс-гліцин динатрієвої солі, що призводить до підвищення ефективності лікування за загальноприйнятими критеріями оцінки його ефективності.

Практичне значення результатів дослідження.

Автором проведено аналіз клінічно-патогенетичних особливостей перебігу, імунологічної, цитокінової і апоптичної регуляції при ТБ легень на тлі виявлених порушень тиреоїдного гомеостазу залежно від глюкокортикоїдної функції з урахуванням вікових, гендерних особливостей, клінічної форми туберкульозу, що дозволило удосконалити програму патогенетичного лікування з додаванням до комплексної терапії препарату біс-(гама-L-глутаміл)-Lцистеїніл-біс-гліцин динатрієва сіль.

Запропонована корекція патогенетичного лікування дозволила підвищити ефективність лікування за основними моніторинговими індикаторами як при чутливому, так і при хіміорезистентному ТБ легень.

Впроваджено результати роботи в практичну роботу обласних протитуберкульозних диспансерів Запорізької, Івано-Франківської, Тернопільської, Харківської, Чернівецької областей України та ПМСУ «Інститут Фтизиопульмонології «Кирилл Драганюк», (м. Кишинів, республіка Молдова); навчально-педагогічний процес ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет». За результатами дослідження отримано патент України на корисну модель, 1 інформаційний лист, 2 раціоналізаторські пропозиції.

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

Дисертаційна робота Чоботар А.О. виконана на сучасному науково-методичному рівні й ґрунтуються на достатньому клінічному матеріалі (120 хворих на ТБ легень: 60 хворих на вперше діагностований ТБ легень зі збереженою чутливістю до antimікобактеріальних препаратів та 60 хворих на хіміорезистентний ТБ легень; 20 практично здорових осіб). Дизайн дослідження (рандомізоване, контролльоване) та достатня кількість матеріалу дозволяють проводити статистичну обробку даних та отримати достовірні результати. Методи досліджень, які застосовані в роботі є стандартними, інформативними 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). Верифікація діагнозів та призначення лікування хворих здійснено згідно сучасних європейських рекомендацій та уніфікованих клінічних протоколів.

Структура та обсяг роботи.

Дисертаційна робота написана літературною українською мовою, викладена науковим стилем на 197 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 32 таблицями, 46 рисунками, що не перевантажують, а вдало доповнюють текстовий матеріал. За змістом та формою вона відповідає вимогам ДАК України. Дисертаційна робота є традиційною, 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 своїм змістом, науково-методичним підходом, об'ємом і застосованими методами статистичного аналізу, викладенням отриманих даних, висновками і практичними рекомендаціями відображають важливу й повноцінно виражену наукову дисертаційну роботу, що має практичне значення.

У цілому загальне враження від викладеного наукового дослідження у дисертації позитивне.

У вступі автором проаналізовано наукову проблему та обґрунтовано необхідність проведення наукового дослідження, чітко сформульовано мету, завдання, які спрямовані на підвищення ефективності лікування вперше діагностованого ТБ легень з урахуванням тиреоїдного гомеостазу, рівня кортизолу, аргументується актуальність обраної теми дослідження. Зауважень до цього розділу немає.

У другому розділі наведена характеристика хворих, що увійшли у програму дослідження (обстежено 120 хворих, з яких 60 були з хіміочутливим та 60 з хіміорезистентним ТБ легень). Підібрані групи дослідження є репрезентативними. Об'єм клінічного матеріалу, методи дослідження (клінічні, лабораторні, рентгенологічні, мікробіологічні, імуноферментні, імуноцитохімічні, статистичні) є сучасними, достатніми й адекватними для вирішення поставлених задач. Застосовані методи для лікування хворих відповідають прийнятим нормативним документам. Обчислення результатів дослідження проводилося за стандартними статистичними методиками. Забезпечені дотримання необхідних правил біоетики при виконанні дисертаційного дослідження.

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» складається з 4 підрозділів. У підрозділах наведено особливості функціональної активності щитоподібної залози, рівень тиреотропного гормону та кортизолу при вперше діагностованому ТБ легень. Завдяки одержаним результатам дисертантом визначені особливості ендокринних зсувів у гіпофізарно-тиреоїдній системі та рівень кортизолу у хворих на ТБ легень з урахуванням клінічної форми, статі, віку як при чутливому, так і при хіміорезистентному ТБ легень. При цьому повноцінно проаналізовано отримані результати дослідження. Розділ

написаний змістовно, послідовно викладений, містить окремі граматичні помилки та стилістичні неузгодження.

У розділі дисертації «Клінічні особливості перебігу вперше діагностованого туберкульозу легень залежно від варіанту функціональної активності щитоподібної залози та вмісту кортизолу» проаналізовано особливості клінічного перебігу на підставі аналізу проявів інтоксикаційного та бронхолегеневого синдромів у хворих на ТБз легень з урахуванням функціональної активності щитоподібної залози та рівня кортизолу. Показано, що на тлі порушення тиреоїдного гомеостазу зростає важкість процесу, що призводить до прогресування специфічного запального процесу. Розділ викладений науковим стилем, містить окремі технічні та граматичніogrіхи. Принципових зауважень до нього немає.

П'ятий розділ дисертації містить характеристику показників цитокінової регуляції, ендогенної інтоксикації, апоптичної активності епітеліоцитів бронхів при вперше діагностованому чутливому та резистентному ТБ легень з урахуванням функціональної активності щитоподібної залози та рівня кортизолу, складається з трьох підрозділів. Дисертанткою установлено, що при вперше діагностованому чутливому та хіміорезистентному ТБ легень без порушення тиреоїдного гомеостазу достовірно зростає рівень ІЛ-6, 10, 18. При порушенні тиреоїдного гомеостазу апоптична активність епітеліоцитів бронхів знижується, що доводить важливу роль тиреоїдних гормонів у імуноапоптичній регуляції. Матеріали розділу ґрунтовно викладені, аналітично опрацьовані, але закінчуються занадто довгими висновками, які повторюють ті положення, що й так змістовно викладені на попередніх сторінках розділу. Суттєвих зауважень до матеріалів розділу немає.

У розділі 6 проводиться оцінка ефективності патогенетичного лікування хворих на чутливий та хіміорезистентний ТБ легень на тлі порушення тиреоїдного гомеостазу із застосуванням біс-(гама-L-глутаміл)-Лцистеїніл-біс-гліцин динатрієвої солі. Дисертанткою чітко доведено, що додавання імуномодулюючого препарату сприяє підвищенню ефективності лікування

хворих за такими показниками, як прискорення термінів зникнення інтоксикаційного та бронхолегеневого синдромів при чутливому та хіміорезистентному ТБ. При цьому припинення бактеріовиділення у хворих спостерігається на кінець інтенсивної фази лікування у 94,7 % випадків при хіміочутливому та у 55,6 % при хіміорезистентному ТБ легень, а зникнення деструктивних змін відповідно у 88,5 % при чутливому та у 79,4 % хворих при хіміорезистентному ТБ. Крім того, статистично доведеною є позитивна динаміка імунологічних показників крові та показників ендогенної інтоксикації. Розділ ретельно проаналізований не тільки за динамікою показників цитокінової регуляції та тиреоїдно-глюкокортикоїдної функції, але й за всіма загальноприйнятими індикаторними показниками оцінки ефективності лікування. Окрім стилістичних та технічних оргіхів суттєвих зауважень до цього розділу немає.

Заключний розділ «Аналіз та узагальнення одержаних результатів» доводить, що дисерантка добре володіє клінічним матеріалом, має критично-аналітичне мислення щодо практичного застосування результатів власного дисертаційного дослідження, що свідчить про її клінічну зрілість. Аналіз результатів дослідження підтверджує здатність дисерантки детально аналізувати отримані результати і пропонувати їх для впровадження в наукову та практичну діяльність.

З результатів дослідження логічно випливають висновки та практичні рекомендації. Перелік проаналізованих і цитованих літературних джерел відображає сучасну інформацію з досліджуваної тематики.

Роботу подано до офіційного захисту вперше.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.

За темою дисертаційного дослідження опубліковано 25 наукових праць, з них 1 монографія у співавторстві, 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 наукометрических 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 написаний у відповідності зі змістом дисертації та відображає її суть.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення.

Принципових зауважень до тексту і результатів дисертаційного дослідження та автореферату немає. Дисертація та автореферат оформлені згідно існуючих вимог ДАК України щодо кандидатських дисертацій. Виявлені технічні, стилістичні та граматичні помилки не носять принципового характеру і не впливають на загальне позитивне враження, якість проведеного наукового дослідження та загальну високу оцінку дисертаційної роботи. У ході аналізу дисертаційного дослідження виникли дискусійні запитання:

1. Які особливості цитокінової регуляції у хворих на чутливий та хіміорезистентний ТБ з порушенням тиреоїдного гомеостазу легень були встановлені Вами у ході проведення дослідження?
2. Чи залежали показники ендогенної інтоксикації хворих на ТБ легень від функціональної активності щитоподібної залози та рівня кортизолу?
3. Які вікові та гендерні особливості тиреоїдного гомеостазу у хворих на ТБ легень Вами були виявлені?

Поставлені запитання та зроблені зауваження, які виникли в процесі рецензування дисертаційної роботи, не носять принципового характеру і не знижують значення одержаних дисертантом результатів.

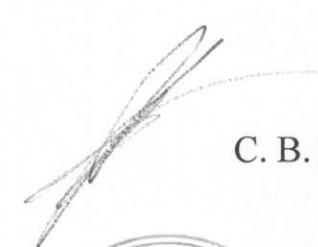
Рекомендації, щодо використання результатів дисертації в практиці.

Результати дисертаційної роботи можуть бути впроваджені в практичну діяльність протитуберкульозних закладів з метою підвищення ефективності лікування, діагностики чутливого та хіміорезистентного ТБ легень з порушенням тиреоїдного гомеостазу. Матеріали дисертації можуть бути використані у навчальному процесі студентів на кафедрах фтизіатрії та пульмонології.

Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Чоботар Антоніни Олександрівни «Патогенетичне обґрунтування диференційованого лікування вперше діагностованого туберкульозу легень залежно від тиреоїдного, глюкокортикоїдного гомеостазу та цитокіно-апоптичної регуляції», що виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Тодоріко Л.Д., є самостійно виконаним науковим дослідженням, що вирішує наукове завдання фтизіатрії – підвищення ефективності лікування хворих на вперше діагностований чутливий та хіміорезистентний туберкульоз легень з порушенням тиреоїдного гомеостазу, яке за 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,
старший науковий співробітник відділу
хіміорезистентного туберкульозу
Державної установи «Національний інститут
фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського
Національної академії медичних наук України»,
доктор медичних наук, професор



S. V. Зайков

