

ВІДГУК

офиційного опонента доктора медичних наук, професора Суханової Лідії Анатолівни на дисертаційну роботу Піскур Зоряни Іванівни «Діагностика та прогнозування перебігу позагрудного туберкульозу, поєднаного зі специфічним ураженням органів дихання у дітей», подану до захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.26 - фтизіатрія

1. Актуальність вибраної теми дисертації.

Епідемічна ситуація по туберкульозу в Україні залишається напруженою. Відомо, що захворюваність на туберкульоз дітей чітко відображає епідеміологічну ситуацію з туберкульозу на території: так захворюваність на туберкульоз дітей у віці до 14 років в 2014 році склада 7,4 на 100000 дитячого населення, а в 2015 році – 8,6, тобто має місце тенденція до збільшення.

Протягом тривалого періоду існування дитячої протитуберкульозної служби проблема позалегеневого туберкульозу залишається актуальною. Це пов'язано з багатьма причинами: перш за все з особливостями патогенезу раннього періоду первинної туберкульозної інфекції. Останніми роками спостерігається ніби то тенденція до стабілізації ситуації але ускладнення структури клінічних форм у дітей, зростання кількості розповсюджених процесів та мультирезистентного туберкульозу свідчать про неблагополуччя в цієї галузі.

Єдиним методом раннього виявлення туберкульозу у дітей є туберкулінодіагностика, також велике значення в діагностиці туберкульозу має виявлення контактів, що спричинили захворювання у дитини. Проте у значної кількості дітей не завжди можливо виявити джерело захворювання. Нерідко позалегеневий туберкульоз виявляють під час звернення по медичну допомогу, що свідчить про пізнє виявлення, спричинене нерегулярним проведенням туберкулінодіагностики і недообстеженням дітей, а також зниженою настороженістю педіатрів щодо туберкульозу.

У зв'язку з цим, дисертаційна робота, яка спрямована на розробку моделі прогнозування позагрудного туберкульозу у дітей і ймовірності його прогресування на підставі визначення патоморфозу, структури, чинників ризику і особливостей клінічного перебігу та алгоритму його діагностики є актуальною та має практичне значення.

2. Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами.

Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри фтизіатрії і пульмонології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Вивчення клініко-рентгенологічних та лабораторних особливостей діагностики і перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та бронхіальної астми при бронхо-обструктивному синдромі у хворих на туберкульоз або пневмонію» (№ державної реєстрації 0115U000039)

3. Новизна дослідження та одержаних результатів.

У результаті аналізу, проведеного дисертанткою, були отримані нові наукові дані щодо особливостей патоморфозу позагрудного туберкульозу у дітей Львівської області в 1988 – 2015 роках. Показано, що за цей період питома вага позагрудного туберкульозу знизилася вдвічі, відбулося зниження відсотка туберкульозу периферичних лімфатичних вузлів (ПЛВ) і туберкульозу очей, але питома вага туберкульозу мозкових оболонок і центральної нервової системи (ЦНС) та туберкульозу іншої локалізації підвищилася. У результаті проведеного дослідження визначена структура позагрудного туберкульозу та його клінічні особливості.

Дисертанткою уточнені наукові дані щодо чинників ризику розвитку позагрудного туберкульозу у дітей. Встановлено низьку настороженість лікарів загальної мережі щодо позагрудного туберкульозу, виявлення дітей під час звернення, нерегулярне та неякісне проведення туберкулінодіагностики,

несвоєчасне виявлення джерел туберкульозної інфекції і взяття на диспансерний облік.

На основі проведеного дослідження визначені особливості сезонних коливань захворювань на туберкульоз у дітей різного віку, статі, в ефективно і неефективно БЦЖ вакцинованих дітей. Визначено, що при позагрудному туберкульозі, на відміну від туберкульозу органів дихання, сезонні коливання були більш виразні в літній період.

Автор довела, що у дітей з поєднаними формами позагрудного туберкульозу дефіцит вітаміну D спостерігали удвічі частіше, ніж у дітей, хворих на туберкульоз органів дихання, що вказує на зв'язок тяжкості хвороби з рівнем вітаміну D.

Встановлено, що спектр цитокінів IL-1 β , IL-2, IL-10, TNF- α у крові дітей раннього і старшого віку був майже ідентичним і характеризувався підвищеннем рівня прозапальних цитокінів (IL-1 β , IL-2, TNF- α), порівняно з контролем, що свідчить про активацію прозапальної Th1 типу клітинної реакції у відповідь на мікобактеріальний антиген.

Вперше розроблена прогностична модель ймовірності прогресування туберкульозу органів дихання та запропоновано алгоритм діагностики позагрудного туберкульозу, для уdosконалення ведення хворих дітей і запобігання розвитку позагрудного туберкульозу.

4. Практичне значення результатів дослідження.

У рамках виконання дисертаційної роботи отримані дані щодо поєднаних форм позагрудного туберкульозу є основою для подальшого моніторингу їх поширеності та планування протитуберкульозних заходів серед здорових дітей та груп ризику щодо туберкульозу.

Доведено важливе значення ритмів підйомів і знижень захворювання на позагрудний туберкульоз при плануванні заходів профілактичного характеру серед дітей.

Цінним для практики є визначення, що низький рівень вітаміну D (<20 нг/мл) у сироватці крові дітей свідчить про необхідність обстеження дітей на туберкульоз, оскільки цей показник є важливим прогностичним критерієм щодо розвитку позалегеневих форм туберкульозу.

Автором обґрунтовано необхідність визначення рівня цитокінів IL-1 β , IL-2, IL-10, TNF- α у крові та імунорегуляторних індексів для оцінки активності процесу, можливості його прогресування та визначення прогнозу захворювання у дітей.

Доведено, що застосування розробленого алгоритму діагностики позагрудного туберкульозу, підтверженого розробкою прогностичної моделі ймовірності прогресування туберкульозу органів дихання, значно підвищує ефективність діагностичних заходів.

5. Стисло зміст та побудова дисертації.

Дисертація написана українською мовою, викладена в традиційному стилі, за змістом та формою відповідає вимогам ДАК України, викладена на 195 сторінках основного тексту і складається із вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, п'яти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних літературних джерел, який нараховує 332 найменування, з яких 278 - іноземні.

Робота ілюстрована 53 таблицями та 35 рисунками, які є інформативними та вдало доповнюють викладений матеріал. Власні розділи дослідження за своєю суттю, науково-методологічним 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.

«Вступ» структурований згідно з вимогами ДАК України, усі фрагменти викладені чітко.

Перший розділ дисертації присвячений огляду літератури не перевищує 20% обсягу основної частини дисертації, складається із трьох підрозділів, у яких, згідно з поставленими метою і завданнями дисертації, окреслені основні етапи наукової думки за розв'язуваною проблемою, висвітлені основні наукові досягнення з досліджуваної проблеми та окреслені невирішені питання. Особливих зауважень немає.

Другий розділ характеризує матеріали і методи власних досліджень. У цьому розділі детально висвітлена характеристика, представлені лабораторні методи дослідження та статистичної обробки отриманого матеріалу, забезпечення вимог біоетики. Усі методики, використовані у наукових дослідженнях, є сучасними і високоінформативними.

Третій розділ «ОСОБЛІВОСТІ ПОЗАГРУДИНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ У ДІТЕЙ» висвітлює власні дослідження і складається з двох підрозділів. В першому підрозділі подано структуру та патоморфоз позагрудного туберкульозу, поєднаного зі специфічним ураженням органів дихання, у дітей Львівської області за 1988-2015 роки. Встановлено, що у структурі позагрудного туберкульозу переважав туберкульоз ПЛВ - 35,5 %. Особлива увага звернена на те, що в останні роки позагрудний туберкульоз, поєднувався з тяжкими формами туберкульозу органів дихання з летальними наслідками.

У другому підрозділі подано особливості перебігу та клінічних ознак туберкульозу периферичних лімфатичних вузлів, поєднаного з туберкульозом органів дихання. Висвітлені особливості поєднаних форм туберкульозу мозкових оболонок і ЦНС у дітей. Подано клінічні особливості поєднаного туберкульозу кісток і суглобів й особливості туберкульозу очей та іншої локалізації у поєднанні з туберкульозом органів дихання. Встановлено, що серед всіх клінічних форм позагрудного туберкульозу переважна більшість (74,6 %) була поєднана з туберкульозом органів дихання. У 18,4 % випадків позагрудний туберкульоз поєднувався зі специфічним ураженням органів дихання у фазах зворотного розвитку, причому частіше, ніж в попередні роки, що свідчить про пізнє виявлення туберкульозу. Текстова частина розділу

містить окремі стилістичні та технічні огріхи, які не впливають у цілому на суть роботи.

У четвертому розділі «ЧИННИКИ РИЗИКУ ЗАХВОРЮВАННЯ НА ПОЗАГРУДНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ТА МЕТОДИ ЙОГО ВИЯВЛЕННЯ У ДІТЕЙ» подано характеристику найважливіших чинників ризику захворювання на позагрудний туберкульоз у дітей, він складається з трьох підрозділів, в яких детально висвітлено результати аналізу. В першому підрозділі представлено епідеміологічну небезпеку відомих і невідомих джерел інфекції при позагрудному туберкульозі у дітей. Підтверджено, що найважливішим чинником щодо позагрудного туберкульозу є епідеміологічний, при якому найбільш небезпечним є контакт з бактеріовиділювачем. Особливо небезпечним є контакт з невідомого джерела (66,7 %) та з хворим, що не виділяє МБТ (23,2%). При цьому, у 70,7 % дітей з невідомим контактом і у 78,1% дітей, що контактували з небактеріовиділювачем було поєдання позагрудного туберкульозу з туберкульозом органів дихання, що свідчить про не виявленіх бактеріовиділювачів та їх небезпеку для дітей. У другому підрозділі наведено клінічні особливості позагрудного туберкульозу при різних методах його виявлення. Встановлено, що при профілактичних оглядах позагрудний туберкульоз виявляли вкрай недостатньо: 3,6 % – під час планової туберкулінодіагностики, 5,1 % – під час первинного обстеження контактних з хворим на туберкульоз. Переважну більшість (91,3 %) дітей виявляли під час звернення по медичну допомогу, при цьому поєдані (89,3 %) форми позагрудного туберкульозу виявляли в 1,9 разу частіше ($p<0,05$), ніж туберкульоз органів дихання (47,3 %). До того ж, позагрудний туберкульоз поєднувався з тяжкими формами туберкульозу органів дихання, при яких специфічним процесом було уражено від трьох до шести органів. У третьому підрозділі наведено відмінності сезонних коливань захворювань позагрудного туберкульозу і туберкульозу органів дихання у дітей різних вікових груп, різної статі і у дітей ефективно і неефективно вакцинованих БЦЖ. Розділ написаний

ретельно, таблиці та рисунки вдало доповнюють текст. Особливих зауважень немає.

П'ятий розділ «ОЦІНКА РІВНЯ ВІТАМІНУ D ТА ЦИТОКІНІВ IL-1 β , IL-2, IL-10 і TNF- α У КРОВІ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ПОЗАГРУДНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ» містить результати аналізу рівня вітаміну D та його зв'язок з порою року у дітей, хворих на туберкульоз, значення цитокінів IL-1 β , IL-2, IL-10 і TNF- α при позагрудному туберкульозі у дітей. Матеріал опрацьований з глибоким аналізом. Зауважень щодо викладу матеріалу немає.

Шостий розділ «РОЗРОБКА МОДЕЛІ ПРОГНОЗУВАННЯ ЙМОВІРНОСТІ ПРОГРЕСУВАННЯ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ОРГАНІВ ДИХАННЯ ТА АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ ПОЗАГРУДНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ У ДІТЕЙ» складається з двох підрозділів. У першому підрозділі наведені найбільш інформативно значущі чинники для визначення ризику і прогнозу ймовірності прогресування туберкульозу, за допомогою яких представлена модель прогнозування ймовірності прогресування туберкульозу органів дихання у дітей.

У другому підрозділі на основі недоліків ведення хворих на туберкульоз дітей, особливостей клінічного перебігу позагрудного туберкульозу, визначених найважливіших чинників ризику та моделі прогнозування ймовірності прогресування туберкульозу органів дихання розроблений алгоритм діагностики позагрудного туберкульозу. Текстовий матеріал вдало доповнений ілюстраціями. Результати розділу є підґрунтям для пояснення виявлених змін на попередніх етапах дослідження.

Заключний розділ «АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТИВ» викладений змістово, свідчить про глибоке володіння матеріалом, високу аналітичну здатність та клінічну зрілість дисертанта.

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 Піскур Зоряни Іванівни виконана на сучасному науково-методичному рівні й ґрунтуються на достатньому клінічному матеріалі (ретроспективно проаналізовано 231 «Медичну карту стаціонарного хворого» (фф. №003/0), з них у 103 (44,58%) дітей виявлено клінічні форми позагрудного туберкульозу, які поєднувалися зі специфічним ураженням органів дихання, у 35 (15,15%) дітей - самостійні форми позагрудного туберкульозу та у 93 (40,26%) - туберкульоз органів дихання. Дизайн дослідження та достатня кількість матеріалу дозволили провести детальну статистичну обробку й отримати достовірні результати. Застосовані в роботі методи досліджень – сучасні, інформативні та відповідають поставленій меті і завданням. Дані результатів обстеження хворих опрацьовані та обчислені з використанням статистичного пакету ліцензійної програми Microsoft Office Professional 2000, ліцензія Russian Academic OPEN № Level № 17016297.

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 в опублікованих працях і в авторефераті.

За матеріалами дисертації опубліковано 18 наукових робіт, серед них 12 статей (у тому числі 9 – у журналах, зареєстровані у міжнародних наукометричних базах, 7 - у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 2 – у зарубіжних виданнях), опубліковано 6 тез доповідей у матеріалах конгресу, з'їзду та науково-практичних конференцій з міжнародною участю. Дисертант є співавтором посібника «Організація виявлення та діагностики позагрудного туберкульозу у дітей», який ухвалено на Вченій раді ЛНМУ імені

Данила Галицького (протокол № 5-ВР від 22.06.16) і рекомендовано Державною Установою «Центральний методичний кабінет з вищої медичної освіти МОЗ України».

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 Піскур З. І. немає. Дисертація та автореферат оформлені згідно існуючих вимог ДАК України щодо кандидатських дисертацій. Деякі технічні, стилістичні та граматичні помилки не носять принципового характеру і у цілому не впливають на якість проведеного наукового дослідження.

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

Під час аналізу дисертаційного дослідження виникли наступні дискусійні запитання:

1. Як проходив перебіг захворювання у пацієнтів з незначним зниженням вітаміну D до 20 нг/мл? Або при нормальних його показниках?
2. Чому в діагностичний алгоритм не був включений контакт з хворим з МБТ-?
3. В роботі йдеться лише про негативні та сумнівні реакції на пробу Манту. Чому в діагностичному алгоритмі не зазначені:
 - монотонна чутливість до туберкуліну;
 - гіперпроба;
 - зростаюча чутливість до туберкуліну?

9. Рекомендації щодо використання результатів дисертації у практиці.

Результати дисертаційної роботи можуть бути впроваджені в практичну діяльність закладів загальної мережі, протитуберкульозних закладів з метою удосконалення діагностики та ведення хворих на туберкульоз дітей, для запобігання розвитку позагрудних ускладнень.

Матеріали дисертації можуть бути використані у навчальному процесі студентів, лікарів-інтернів і слухачів факультету післядипломної освіти вищих медичних навчальних закладів України III – IV рівнів акредитації на кафедрах фтизіатрії та пульмонології.

10. Відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Піскур Зоряни Іванівни «Діагностика та прогнозування перебігу позагрудного туберкульозу, поєднаного зі специфічним ураженням органів дихання у дітей», що виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Миколишин Лідії Іванівни, є завершеною науково-дослідною роботою, яка містить нове рішення наукового завдання фтизіатрії – розробити модель прогнозування ймовірності прогресування позагрудного туберкульозу у дітей на підставі визначення патоморфозу, структури, чинників ризику та особливостей клінічного перебігу та алгоритм діагностики його. Основні результати дисертаційної роботи в повному обсязі опубліковані у наукових фахових виданнях та збірниках праць, апробовані на з'їзді, конгресі, науково-практичних конференціях з міжнародною участю.

Таким чином, дисертаційне дослідження за актуальністю, науковою новизною, обсягом виконаного дослідження та практичним значенням отриманих результатів відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», 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,
завідуючий кафедрою дитячої фтизіатрії
і пульмонології Державного закладу
«Харківська медична академія
післядипломної освіти МОЗ України»
доктор медичних наук, професор



Л. А. Суханова