

Вх №14 ср від 09.09.20р.

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента завідувача кафедри фтизіатрії та пульмонології  
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця доктора  
медичних наук, професора Петренка Василя Івановича  
на дисертаційну роботу Овчаренко Ірини Анатоліївни  
«Прогнозування ефективності лікування мультирезистентного  
туберкульозу легенів шляхом оцінки динаміки тканинних факторів  
розпаду та фіброзоутворення»  
подану на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук  
за спеціальністю 14.01.26 – фтизіатрія**

### **Актуальність теми дисертації**

На мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) хворіє все більше людей у світі. Для України це захворювання є одним з пріоритетних, так як має великі соціальні та економічні наслідки. Лікування таких хворих складне та тривале, нерідко закінчується невдачею або відривом пацієнта від лікування. Найбільш епідеміологічно небезпечним є МРТБ з деструкцією та бактеріовиділенням. Такі хворі є джерелом підтримання вогнища туберкульозної інфекції.

Деструктивний туберкульоз (ТБ) легень, супроводжується не просто руйнацією легеневого матриксу, а в першу чергу, деструкцією сполучної тканини, головним компонентом якої є колагенові волокна. Фактори, що беруть участь у цьому процесі це матриксні металопротеїнази, їх тканинні інгібітори, альдостерон. Їх концентраційні рівні є маркерами, що дозволяють оцінити інтенсивність деструкції легеневої тканини. У свою чергу, продукти руйнації колагенових волокон при деструктивному ТБ, такі як оксипролін загальний, вільний та білковозв'язаний, також є маркерами інтенсивності патоморфозу туберкульозного процесу.

Без сумніву, що підвищення ефективності лікування МРТБ є одним з головних завдань на шляху його подолання. Пошук маркерів, що можуть свідчити про ризик формування неефективного лікування є актуальним та своєчасним, так як дозволяє оптимізувати лікування хворого з урахуванням існуючого ризику. Особливо цікавими є маркери, що ґрунтуються на оцінці патоморфологічних чинників деструктивного процесу легеневої тканини.

Враховуючи вище зазначене, актуальність дисертаційного дослідження Овчаренко Ірини Анатоліївни «Прогнозування ефективності лікування мультирезистентного туберкульозу легенів шляхом оцінки динаміки тканинних факторів розпаду та фіброзоутворення» не викликає сумніву є актуальним та обґрунтованим, що у перспективі, дозволить

практикуючому лікарю оцінити ризики неефективного лікування МРТБ з деструкцією та бактеріовиділенням.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри фтизіатрії та пульмонології Харківського національного медичного університету МОЗ України «Прогнозування перебігу хіміорезистентного туберкульозу легенів шляхом вивчення ефективності різних схем хіміотерапії» (№ державної реєстрації 0116U004974).

### **Наукова новизна отриманих результатів.**

Автором на підставі епідеміологічних, загально-клінічних, мікробіологічних, імуноферментних та інструментальних методів дослідження, представлено нове вирішення актуальної задачі фтизіатрії - оптимізація прогнозування ефективності лікування хворих на МРТБ легень, на підставі оцінки показників деструкції легеневої тканини, розпаду колагену та рівня альдостерону.

Вперше виявлено, що хворі на МРТБ легень порівняно з хворими на вперше діагностований туберкульоз легень зі збереженою чутливістю збудника, мають достовірно нижчі рівні альдостерону на початку лікування та через 3 місяці лікування, але менш виражену його динаміку зниження рівня на фоні терапії.

Установлена повільніша динаміка зниження рівня альдостерону у хворих на МРТБ, що вказує на більшу вираженість у них деструктивних та фібротичних змін.

Отримані наукові дані про те, що у хворих на МРТБ легень рівні оксипроліну вільного є вірогідно вищими через 2 міс. лікування, а рівні оксипроліну білковозв'язаного є вищими на тлі нижчих рівнів тканинного інгібітора металопротеїназ-1 через 3 міс. лікування.

Установлено, що групи хворих з ефективним лікуванням мали вищі рівні оксипроліну загального, оксипроліну білковозв'язаного, тканинного інгібітора металопротеїназ-1 на початку лікування; нижчі рівні Оксипроліну вільного через 2 міс. лікування. У хворих на МРТБ легень з неефективним лікуванням, показники оксипроліну загального, оксипроліну білковозв'язаного та тканинного інгібітора металопротеїнази-1 на початку лікування були достовірно нижчими, а рівень оксипроліну вільного достовірно вищим через 2 міс. лікування.

Установлено, що при проведенні АМБТ у хворих на МРТБ спостерігалась вірогідно більша активність процесів фіброзоутворення,

порівняно з хворими на чутливий ВДТБ, що збільшує об'єм залишкових змін у легенях.

Визначені маркери ризику неефективного лікування хворих на МРТБ легень: рівень матриксної металопротеїнази-9 та альдостерону у плазмі крові та оксипроліну вільного у сироватці, додаткові критерії відбору хворих на МРТБ легень, яким рекомендоване проведення АМБТ та хірургічного лікування туберкульозу, так як рівень оксипроліну вільного вище 0,6 мг/л, матриксної металопротеїнази-9 нижче 340 нг/мл та рівень альдостерону вище 80 пг/мл.

На підставі отриманих результатів дослідження створено математичну модель прогнозування ризику розвитку неефективного лікування МРТБ.

### **Практичне значення і впровадження результатів роботи.**

Вихідний рівень оксипроліну вільного вище 0,6 мг/л на початку лікування та рівень альдостерону вище 80 пг/мл на 2 місяць лікування можна використовувати у якості маркерів прогнозування неефективного лікування, що дозволяє лікарю фтизіатру своєчасно відібрати хворих для консультації у торакального хірурга, з метою розгляду питання, щодо доцільності хірургічного втручання.

Розроблена математична модель прогнозування можливого результату лікування хворих на МРТБ легень, на підставі аналізу встановлених кореляційних зв'язків з силою не нижче  $r = 0,5$  між рівнями показників деструкції сполучної тканини, показників руйнації колагену та альдостерону та даними стандартних діагностичних процедур (рівня еритроцитів, паличкоядерних нейтрофілів, моноцитів), що дозволяє лікарю-фтизіатру діагностувати ризик неефективного лікування на початку лікування.

Результати дослідження впроваджено в практичну діяльність Волинського обласного територіального медичного протитуберкульозного об'єднання (ОТМПО), Тернопільського обласного протитуберкульозного диспансеру, Чернівецького обласного протитуберкульозного диспансеру, КУ «Северодонецька міська багатoproфільна лікарня», КЗОЗ «Обласна туберкульозна лікарня №1», м. Харків. Матеріали дисертаційної роботи були широко висвітлені в доповідях та обговорювались на вітчизняних та міжнародних науково-практичних форумах та конференціях.

### **Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків та рекомендацій**

Наукові положення, висновки, практичні рекомендації, автором сформульовані чітко, є обґрунтованими та вірогідними. Дисертаційна робота

виконана на сучасному науково-методичному рівні, кількість одиниць спостереження є достатньою. Для аналітико-статистичної обробки отриманих результатів досліджень використано сучасні методи статистичної обробки з використанням пакета програм Statistica Basic Academic 13 for Windows, (License Number: 139-956-866).

### **Загальна характеристика дисертаційної роботи.**

Дисертаційна робота Овчаренко Ірини Анатоліївни є завершеною науковою працею та відповідає існуючим вимогам, що пред'являються до дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук. Текст дисертації викладено на 165 машинописних сторінках, складається з анотації, змісту, переліку умовних скорочень, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», 3-х розділів власних досліджень, аналізу та узагальненню отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, який налічує 224 найменування (42 - вітчизняних та 109 – іноземних). Матеріали дисертаційної роботи ілюстровано 36 таблицями, 29 рисунками, містить додатки.

**Анотація** представлена українською та англійською мовами. В ній викладено основні результати дослідження та практична цінність роботи.

**Вступ** дисертаційної роботи написано відповідно до вимог до написання дисертаційних робіт. У ньому чітко сформульовані актуальність обраної теми, мета та завдання дослідження, викладена наукова новизна отриманих результатів, її практичне значення. Надана вичерпна інформація про апробацію результатів дослідження, їх публікацію та впровадження їх у практичну діяльність.

**Перший розділ (Огляд літератури)** складається з 3-х підрозділів. У ньому висвітлено сучасний стан епідемічної ситуації з МРТБ у світі та Україні, основні проблемні питання сучасної фтизіатрії. Детально проаналізовано показники ефективності лікування МРТБ в Україні за останні роки, та фактори, що на неї впливають. Автором вивчені біохімічні чинники, що обумовлюють деструкцію легеневої тканини, надано обґрунтування доцільності виділення маркерів прогнозування результату лікування МРТБ.

Проведене дисертантом аналітичне дослідження літературних джерел, у повному обсязі висвітлює актуальність теми дослідження та її обґрунтованість.

У другому розділі (**Матеріали та методи**) наведені загальна характеристика груп дослідження, методи дослідження та статистичної обробки отриманих результатів. Дослідження проведено у 2 етапи: ретроспективне та проспективне, обсяг клінічного матеріалу є достатнім.

Автором були обрані наступні методи дослідження: епідеміологічні (ефективність лікування), загально-клінічні (опитування, огляд, збір анамнезу, клінічний аналіз крові, сечі, біохімічне дослідження крові (у тому числі визначення рівню оксипроліну та його фракцій)), мікробіологічні (визначення МБТ бактеріоскопічним та бактеріологічним методом, тест медикаментозної чутливості збудника до препаратів I та II ряду), імуноферментні (визначення рівнів альдостерону, матриксної металопротеїнази-9, тканинного інгібітора матриксної металопротеїнази-1), інструментальні (рентгенологічне дослідження органів грудної клітини у прямій та боковій проекціях, томографія органів грудної клітини, комп'ютерна томографія органів грудної клітини).

Аналітико-статистичні методи обробки отриманих результатів сучасні та відповідають задачам дисертаційної роботи.

**У третьому розділі (Аналіз ефективності лікування мультирезистентного туберкульозу легень за 2009-2014 рр.)** вивчено проблемні питання ефективності лікування хворих на МРТБ легень, проведено ретроспективний аналіз перебігу захворювання серед хворих на МРТБ легень за період 2009-2014 рр. у Харківській області. Було проаналізовано ефективність лікування МРТБ легень за різними протоколами, виділені фактори, що підвищують ефективність лікування МРТБ.

При однакових рентгенологічних та бактеріологічних показниках в групах порівняння, спостерігались різні показники за критеріями ефективності лікування (у групі II виявлена більш позитивна динаміка по показникам закриття порожнин деструкції на 6 міс. лікування на 10,8 % випадків та припиненням бактеріовиділення на 21 % випадків), через більш ранню реєстрацію випадку МРТБ і початком його лікування, відсутністю в схемах офлоксацину та ізоніазиду. При використанні ізоніазиду в схемах на 23,7 % менше хворих мали припинення бактеріовиділення на 2 місяці та на 11,8 % повільнішу динаміку закриття порожнин деструкції на 6 місяці лікування.

**У четвертому розділі (Рівні тканинних факторів фіброзу та їх динаміка у процесі лікування хворих на туберкульоз легень з різною чутливістю мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів)** представлені результати оцінки рівнів тканинних факторів фіброзу у динаміці лікування в групах проспективного дослідження. У хворих на МРТБ порівняно із хворими на чутливий ВДТБ переважають процеси деструкції легеневої тканини над загоєнням, на що вказують вищі рівні оксипроліну вільного (на 11,3 %, 6,7 % та 10,2 % відповідно на початку

лікування, через 2 та 3 міс. лікування); оксипроліну білковозв'язанного (на 43,7 % ( $p < 0,05$ )); повільніша динаміка наростання рівня тканинного інгібітора металопротеїнази-1 (на 12,4 % ( $p < 0,05$ )). Більш високий рівень альдостерону (на 34,5 % ( $p < 0,05$ )) в динаміці лікування та повільніша динаміка його зниження є маркером повільнішого згасання запалення та більшої активності фіброзоутворення.

При проведенні АМБТ у хворих на чутливий ВДТБ спостерігалось більш раннє згасання деструктивних процесів у легенях на фоні помірної фібротичної активності; а у хворих на МРТБ спостерігались більш активні процеси руйнації легеневої тканини та фоні активнішого фіброзоутворення. Також розроблена достовірно обґрунтована математична модель прогнозування ефективності лікування МРТБ, яка враховує вірогідно сильні кореляційні зв'язки між факторами фіброзу та показниками клінічного аналізу крові.

**У п'ятому розділі (Вплив факторів фіброзу, альдостерону, та продуктів руйнації колагену на динаміку бактеріовиділення та закриття порожнин деструкції у хворих на МРТБ) оцінено рівні досліджуваних показників в залежності від результату лікування та виділено маркери прогнозу ефективності лікування. Додатковими діагностичними критеріями для відбору хворих на МРТБ легень для проведення АМБТ у поєднанні із хірургічним лікуванням є: рівень матриксної металопротеїнази-9 (нижче 340 нг/мл на початку лікування), оксипроліну вільного (на початку лікування вище 0,6 мг/л) та альдостерону (вище 80 пг/мл на 2-му міс. лікування), які мають достовірні зв'язки не нижче  $r = 0,5$  ( $p < 0,05$ ) з критеріями неефективного лікування, такі як збереження бактеріовиділення та порожнин розпаду.**

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» дисертантом наведено узагальнення проведеної роботи, порівняння отриманих результатів із даними інших авторів. У дискусійній формі наведено основні отримані результати.

Висновки логічні, відповідають меті та завдання дисертаційної роботи, чітко впливають з результатів проведеного дослідження, підтверджуються статистичними показниками. Практичні рекомендації ґрунтуються на проведеному дослідженні та дозволяють практичному лікарю використовувати їх у якості додаткового критерію прогнозування результату лікування.

Список літератури містить 151 найменування, з яких 42 – вітчизняні, 109 – закордонні; оформлений відповідно до вимог щодо подання літературних джерел.

## **Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих роботах та авторефераті**

За матеріалами дисертації опубліковано 18 наукових робіт, серед яких, 7 статей (із них 7 - у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, та зареєстрованих у міжнародних наукометричних базах). Опубліковано 11 тез доповідей в матеріалах науково-практичних конференцій та конгресів (з них 2 – у англomовному міжнародному виданні).

Автореферат відповідає змісту роботи, у ньому викладені основні положення, висновки та практичні рекомендації. Він структурований, відповідає сучасним вимогам щодо оформлення автореферату дисертаційних робіт.

### **Недоліки дисертаційної роботи.**

Автореферат та дисертаційна робота побудовані відповідно існуючих вимог МОН України. На етапі рецензування у дисертаційній роботі були виявлені окремі стилістичні помилки та некоректні формулювання, які авторка виправила у подальшому в авторефераті та дисертації. Дані помилки не є суттєвими та не впливають на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи. Хотілось би отримати уточнення на окремі питання:

1. Чи виправдали себе виділені Вами маркери при впровадженні у практичну діяльність закладів охорони здоров'я?

2. Чи було значним економічне навантаження на пацієнтів при впровадженні запропонованих Вами маркерів за відгуками хворих та лікарів?

Вказані питання не впливають на наукову цінність дисертаційного дослідження та не знижують на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи.

### **Рекомендації щодо використання результатів дисертації у практиці**

Матеріали кандидатської дисертації Овчаренко І.А. «Прогнозування ефективності лікування мультирезистентного туберкульозу легень шляхом оцінки динаміки тканинних факторів розпаду та фіброзоутворення» можуть бути впроваджені у практичну роботу протитуберкульозних закладів, а також використані у педагогічному процесі вищих медичних навчальних закладів.

## **ВИСНОВОК**

Дисертаційна робота Овчаренко Ірини Анатоліївни «Прогнозування ефективності лікування мультирезистентного туберкульозу легень шляхом оцінки динаміки тканинних факторів розпаду та фіброзоутворення», яка подана до захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

за спеціальністю 14.01.26 - фтизіатрія, є завершеною, самостійною науково-дослідною роботою, в якій представлено вирішення актуальної задачі сучасної фтизіатрії - оптимізація прогнозування ефективності лікування хворих на МРТБ легень на підставі оцінки показників деструкції легеневої тканини, розпаду колагену та рівня альдостерону. Дисертаційна робота виконана у Харківському національному медичному університеті під науковим керівництвом доктора медичних наук, професора Шевченко Ольги Станіславни.

Результати дисертації мають суттєве науково-практичне значення. Висновки і практичні рекомендації дисертаційної роботи чіткі, обґрунтовані, достовірні містять нові науково-практичні відомості. Кількість публікацій за матеріалами дисертації відповідає вимогам, що пред'являються до дисертаційних робіт. Результати дослідження широко апробовані на численних наукових форумах. Отримані результати досліджень можуть використовуватись у практичній медицині.

За актуальністю, науковою новизною та практичним значенням дисертаційна робота Овчаренко І.А. відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів» щодо кандидатських дисертацій, затвердженого Кабінетом Міністрів України від 24.07.2013 № 567, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.26 – фтизіатрія.

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

  
В. І. Петренко

