

ВІДГУК

**офіційного опонента, завідувача кафедри фтизіатрії і пульмонології
ДЗ «ЗМАПО МОЗ України» доктора медичних наук, професора,
Просветова Юрія Васильовича на дисертаційну роботу
Овчаренко Ірини Анатоліївни «Прогнозування ефективності лікування
мультирезистентного туберкульозу легень шляхом оцінки динаміки
тканинних факторів розпаду та фіброзоутворення», подану до офіційного
захисту до спеціалізованої Вченої ради Д 26.552.01 при ДУ «Національний
інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України»
на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук
з фаху 14.01.26 – фтизіатрія**

Актуальність вибраної теми дисертації. Туберкульоз залишається однією з найбільш актуальних проблема сьогодення. Він і зараз є головною причиною смертності серед хворих на інфекційні захворювання. Не дивлячись на значні зусилля у боротьбі з цією недугою, ефективність лікування залишається незадовільною. Існує низка об'єктивних та суб'єктивних причин, щодо впливу на результати терапії, серед яких існують й такі як ставлення хворого до лікування та широке розповсюдження в останні роки резистентного до протитуберкульозних препаратів туберкульозу. Відомо, що ефективним вважається лікування якщо при цьому припиняється бактеріовиділення та загоюються порожнини розпаду в легенях. В останні роки головним є наголос на усунення бактеріовиділення, як основного небезпечного фактору туберкульозу. Загоєння деструкцій в легенях втратили колишнє значення. Проте, руйнування легеневої тканини сприяє у подальшому виникненню великих залишкових змін, які можуть стати причиною рецидиву туберкульозу. А тому існує, все ж таки, проблема більш швидкого закриття деструкцій.

Вивчення механізмів руйнації легеневої тканини у хворих на вперше діагностований туберкульоз та питання загоєння цього процесу з найменшими залишковими змінами і в максимально стислий термін, в яких приймають участь позаклітинний легеневий матрикс, альвеолярні макрофаги та низка ферментів, – актуальна задача сучасної фтизіатрії. Вивченню саме цього питання присвячена зазначена робота.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами. Дисертація виконана у межах науково-дослідної роботи кафедри фтизіатрії та пульмонології Харківського національного медичного університету МОЗ України «Прогнозування перебігу хіміорезистентного туберкульозу легень шляхом вивчення ефективності різних схем хіміотерапії» (№ державної реєстрації 0116U004974), термін виконання 2016

- 2018 роки. Здобувачем проведено аналітичний огляд літератури, зроблено патентний пошук, брала участь у відборі хворих за темою та у створенні бази даних для статистичної обробки матеріалу.

Наукова новизна отриманих результатів. Встановлено вперше, що хворі на МРТБ легень, у порівнянні з хворими на ВДТБ зі збереженою чутливістю збудника до АМБП, мають достовірно більш низькі рівні альдостерону як на початку лікування, так і через 3 місяці потому, та менш виражену динаміку зниження показника на фоні терапії. Хворі на МРТБ мають також достовірно більш високі рівні оксипроліну вільного (ОВ) через 2 місяці лікування та оксипроліну білковозв'язаного (ОБЗ) та більш низькі рівні тканинного інгібітору металопротеїназ-1 (ТІМП-1) через 3 місяці лікування.

Вперше доведена більш повільна динаміка зниження рівня альдостерону у хворих на МРТБ може свідчити про більш виражені у них деструктивні та фібротичні зміни.

Встановлено, що хворі з ефективним лікуванням мали більш високі рівні оксипроліну загального (ОЗ), ОБЗ, ТІМП-1 на початку хіміотерапії та низький рівень ОВ через 2 місяці лікування. У хворих на МРТБ легень з неефективним лікуванням навпаки, показники ОЗ, ОБЗ та ТІМП-1 на початку хіміотерапії були достовірно нижчими, а показник ОВ через 2 місяці лікування достовірно більш високим.

Виявлено, що при АМБТ хворих на МРТБ спостерігається достовірно більша активність процесів фіброзоутворення у порівнянні з хворими на чутливий ВДТБ, що сприяє збільшенню залишкових змін у легенях.

Встановлено, що маркерами неефективного лікування хворих на МРТБ легень є рівень ММП-9 та альдостерону в плазмі крові та ОВ у сироватці. Визначені додаткові критерії відбору хворих на МРТБ легень для проведення комбінованого лікування (АМБТ та хірургічне втручання) – рівень ОВ вище 0,6 мг/л, ММП-9 нижче 340 нг/мл, як маркери збереження деструкції, та рівень альдостерону вище 0,8 пг/мл, як маркер збереження бактеріовиділення.

Запропонована математична модель прогнозування ризику неефективного лікування МРТБ.

Наукова новизна роботи підтверджена державним патентом України на корисну модель: «Спосіб діагностики несприятливого перебігу мультирезистентного туберкульозу легенів з деструкцією та бактеріовиділенням», u 2018 06187, G01N 33/48 (2006.01), №225411/ЗУ/18, від 03.10.2018.

Практичне значення отриманих результатів. Використовування як маркер прогнозу неефективного лікування рівні ОВ вище 0,6 мг/л на початку хіміотерапії та альдостерону – вище 80 пг/мл на другому місяці терапії дозволить своєчасно відібрати хворих на консультацію до торакального хірурга щодо питання доцільності хірургічного втручання.

Розроблена математична модель прогнозування результату лікування хворих на МРТБ легень на підставі встановлення кореляційних зв'язків з силою не нижче $r=0,5$ між рівнями показників деструкції сполучної тканини, показників руйнації колагену та альдостерону, даними стандартних діагностичних тестів (рівень еритроцитів, паличкоядерних нейтрофілів, моноцитів), що дозволяє визначати ризик неефективного лікування на початку хіміотерапії пацієнта.

Зміст та побудова дисертації. Робота викладена на 165 сторінках, ілюстрована 36 таблицями, 29 рисунками. Складається зі вступу, шести розділів (огляду літератури, матеріали і методи дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження), висновків, практичних рекомендацій, додатку. Список використаної літератури нараховує 151 найменування (42 – вітчизняних, 109 – іноземних).

У **вступі** висвітлена актуальність проблеми та сформульована необхідність проведення зазначеного дослідження, представлені мета, завдання, наукова новизна та практична значимість роботи, її апробація.

У **розділі 1 (Огляд літератури)** представлені літературні джерела останніх років видання, що свідчить про те, що автор знайомий з сучасним баченням проблеми, а дослідження виглядає щодо цієї теми актуальним. Кожний з підрозділів та розділ в цілому представлений з прикінцевим критичним підсумком, який висвітлює причини, які спонукали автора до вивчення зазначеного питання. Автор розкриває актуальність проблеми мультирезистентного туберкульозу сьогодення. Висвітлює патофізіологічні аспекти деструктивного туберкульозу легень та роль тканинних факторів фіброзу та їх вплив на перебіг туберкульозу.

У **розділі 2 (Матеріали і методи дослідження)** чітко представлена загальна характеристика хворих, ретельно вписані методи дослідження. Розділ викладений достатньо детально як щодо характеристики груп хворих, так й щодо лабораторних методик, схем та методів лікування. Детально надано статистичний супровід роботи.

У **розділі 3** представлено ретроспективний аналіз ефективності лікування нових випадків мультирезистентного туберкульозу легень протягом 2009-2014 рр. у Харківській області. Надана ефективність лікування хворих на МРТБ

легень за різними схемами. Показано, що краща динаміка спостерігалась у хворих, які отримували препарати II ряду. Додаткове застосування ізоніазиду не підвищувало ефективності лікування. Вказано, що низька ефективність лікування туберкульозу була обумовлена як супутньою патологією, так й побічними реакціями на протитуберкульозні препарати. Доведено, що більш висока летальність спостерігалась у хворих із декомпенсацією супутньої патології (ВІЛ-інфекція та ендокринні порушення).

Для підвищення ефективності лікування хворих на МРТБ був проведений аналіз результативності застосування таким хворим хірургічних втручань. Доведено, що цей метод на 13,1% підвищує ефективність лікування хворих на МРТБ.

Проведено також аналіз ефективності лікування хворих за гендерними чинниками. Отримані результати свідчать, що більш доброякісний перебіг та позитивна динаміка процесу в більш стислі терміни спостерігається у жінок. Доведено, що на цей процес суттєво впливають супутні захворювання та згубні звички, яких у чоловіків суттєво більше.

У розділі 4 представлено аналіз результатів проспективного дослідження динаміки тканинних факторів фіброзу при лікуванні хворих на туберкульоз легень із різною чутливістю МБТ до протитуберкульозних препаратів.

Встановлено, що при лікуванні чутливого ВДТБ на 3-му місяці лікування спостерігається зниження активності макрофагальної системи на фоні конверсії мазка мокротиння та зниження рівнів ММП-9, ОБЗ та альдостерону, що свідчить про пригнічення процесів руйнування легеневого матриксу на тлі низької фібротичної активності в легенях. У хворих на МРТБ на 3-му місяці лікування мають місце більш активні процеси фіброзоутворення, ніж у хворих на ВДТБ, які супроводжуються зниженням показників ОБЗ та ОБ, що вказує на гальмування деструктивних змін. Уповільнена конверсія мазка мокротиння у групі хворих на ВДТБ супроводжується більш повільним зменшенням показника ММП-9/ТІМП-1. Причому, це зменшення на 2-му місяці лікування пов'язане із зростання рівня ТІМП-1, а на 3-му місяці – через подальше зростання рівня ММП-9, тобто активність процесів руйнації легеневого матриксу залишається достовірно високою. Зниження рівня альдостерону та зростання ТІМП-1 сприяє більш активному фіброзоутворенню у хворих на МРТБ. Високий рівень альдостерону в цій групі, через його здатність підтримувати запальний процес, сприяє більш тривалому збереженню бактеріовиділення.

На підставі дослідження виділені прогностичні фактори ризику неефективного лікування МРТБ. Загоєння порожнин деструкції залежало від початкових рівнів ОБ (вище 0,6 мг/л) та рівня ММП-9 (нижче 340 нг/мл).

Конверсія мокротиння залежала від рівня альдостерону (вище 80 пг/мл) на другому місяці лікування. Зазначені маркери використані для відбору пацієнтів для хірургічного втручання, яке спроможне підвищити ефективність лікування хворих на ТБ в цілому.

У розділі надане обґрунтування математичної моделі прогнозування ефективності лікування МРТБ із використанням рутинних показників крові та показників, що віддзеркалюють динаміку показників тканинних факторів розпаду та фіброзоутворення в легенях.

Аналіз показників та впливу факторів фіброзу, альдостерону та продуктів, що руйнують колаген, на динаміку закриття деструкцій в легенях та бактеріовиділення у хворих на МРТБ представлений у розділі 5. Зазначений аналіз дозволив виявити прогностичні маркери щодо сприятливого або несприятливого перебігу туберкульозного процесу та вибудувати подальшу тактику ведення цієї категорії хворих для підвищення ефективності їх лікування.

У розділі аналіз і узагальнення результатів дослідження зроблено підсумок проведеної роботи. Розділ написаний достатньо стисло. Проте у розділі віддзеркалені основні етапи роботи та матеріали, які стали основою для висновків та практичних рекомендацій. Основні міркування з приводу дослідження, інтерпретації результатів надано у прикінцевих абзацах розділів власних досліджень. Це можна було б зробити також й в цьому розділі, зробивши його більш критичним та зі схильністю до більшої опоненції щодо літературних джерел. Проте, це не є принциповим і не зменшує цінності роботи.

Висновки (їх 6) випливають із поставлених завдань та мети дослідження та віддзеркалюють проведenu роботу автором.

Практичні рекомендації (їх 2) відповідають результатам проведеного дослідження.

Дисертація написана грамотно, читається вільно і легко. Ілюстрації і таблиці доречні і вдало доповнюють текст роботи, покращуючи її сприйняття.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Дисертаційна робота Овчаренко І. А. виконана на сучасному науково-практичному рівні і ґрунтується на достатній, для вирішення поставлених завдань, кількості клінічних спостережень (348 хворих на нові випадки МРТБ – ретроспективне дослідження та 124 – проспективне дослідження).

Методи досліджень сучасні, інформативні, об'єктивні та адекватні поставленим завданням. Статистична обробка матеріалів проведена коректно, підтверджена статистична значущість отриманих результатів. Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації, що містяться у дисертації, науково обґрунтовані, базуються на фактичних даних, є логічним підсумком отриманих результатів дослідження.

Впровадження результатів роботи у практику. Основні результати роботи впроваджені в практичну діяльність Волинського обласного територіального медичного протитуберкульозного об'єднання, Тернопільського обласного протитуберкульозного диспансеру, Чернівецького обласного протитуберкульозного диспансеру, КУ «Севєродонецька міська багатопрофільна лікарня», КЗОЗ «Обласна туберкульозна лікарня №1», м. Харків.

Особистий внесок здобувача. Внесок дисертанта полягає у визначенні актуальності роботи, виборі та формулюванні мети й завдань дослідження. Автором самостійно проведено аналіз наукової літератури за темою дисертації та патентно-інформаційний пошук, проаналізовано результати клінічного обстеження, епідемічні дані, організовано лабораторні та інструментальні дослідження. Особисто проведено комплексний аналіз, систематизацію отриманих результатів обстеження хворих, їх статистичну обробку, написання всіх розділів роботи, розробку таблиць та рисунків. Разом з науковим керівником сформульовані висновки та практичні рекомендації.

Повнота викладення матеріалів в опублікованих працях і в авторефераті. За темою дисертаційного дослідження опубліковано 18 наукових робіт (7 статей у наукових фахових виданнях, які рекомендовані МОН України та зареєстрованих у міжнародних наукометричних базах та 11 тез доповідей в матеріалах науково-практичних конференцій та конгресів (з них 2 – у англійськомовному міжнародному виданні). Отримано 1 патент України на корисну модель: «Спосіб діагностики несприятливого перебігу МРТБ легенів з деструкцією та бактеріовиділенням», у 2018 06187, G01N 33/48 (2006.01), № 225411/ЗУ/18, від 03.10.2018.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення. Дисертація та автореферат побудовані та оформлені згідно існуючих вимог МОН України. У роботі мали місце деякі стилістичні помилки, неточності

формулювань, які були враховані автором та виправлені в подальшому в дисертації та авторефераті. Для уточнення окремих положень роботи хотілось би отримати відповідь на наступні запитання:

1. Які відгуки мали Ви від лікарів-практиків щодо Ваших практичних рекомендацій. Чи справдились вони при їх застосуванні?

2. Як спрацьовує розроблена Вами математична модель щодо оцінки прогнозу ефективності лікування хворих на МРТБ?

Вказані питання не впливають на цінність отриманих результатів та висновки роботи, що дозволяє дати позитивну оцінку дисертаційному дослідженню.

Рекомендації щодо використання результатів дисертації на практиці. Результати дисертаційної роботи можуть бути використані більш широко в практиці протитуберкульозних закладів та закладів загальної лікувальної мережі, особливо в умовах сьогодення та реформування медичної галузі. Зазначена робота має як теоретичне, так й вагоме практичне значення щодо ефективності лікування хворих на МРТБ легень.

Відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертація Овчаренко Ірини Анатоліївни «Прогнозування ефективності лікування мультирезистентного туберкульозу легень шляхом оцінки динаміки тканинних факторів розпаду та фіброзоутворення» (науковий керівник – доктор медичних наук, професор Шевченко О.С.) виконана на базі кафедри фтизіатрії та пульмонології Харківського національного медичного університету, є закінченою самостійною науково-дослідною працею. Дисертація містить нове рішення актуальної та важливої для сучасної фтизіатрії задачі – удосконалення прогнозування ефективності лікування МРТБ легень у хворих з новими випадками захворювання.

Дисертація відповідає вимогам спеціальності 14.01.26 – фтизіатрія і профілю спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01.

Основні положення, висновки і практичні рекомендації дисертаційної роботи логічно випливають з отриманих результатів, обґрунтовані і чітко сформульовані. Достовірність отриманих результатів не викликає сумніву. Основні результати дослідження апробовані та відображені у статтях, кількість яких відповідає вимогам МОН України щодо кандидатських дисертацій.

За актуальністю, методичним рівнем, науковою новизною та практичним значенням отриманих результатів дисертаційна робота Овчаренко Ірини Анатоліївни відповідає вимогам п. 11 “Порядку

присудження наукових ступенів”, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р., № 567 щодо кандидатських дисертацій, а здобувач заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.01.26 – фтизіатрія.

Завідувач кафедри фтизіатрії і пульмонології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», доктор медичних наук, професор

Ю.В. Просветов



ВЛАСНОРУЧНИЙ ПІДПИС
ПІДТВЕРДЖУЮ

Просветова Ю.В.

Начальник відділу кадрів
ДЗ "ЗМАПО МОЗ України"
«__» _____ 20__ р.

Підпис *Дева Н.С.*

Прізвище *Дева Н.С.*