

Бх №26ср біз 13.10.2020р.

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора

Грищука Леоніда Андрійовича

на дисертацію Говардовської Ольги Олександровни

«Оцінка динаміки рівнів неоптеріну та біомаркерів запалення в моніторингу

та прогнозуванні ефективності лікування хворих на моно- та

полірезистентний туберкульоз легень»

подану до захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

за спеціальністю 14.01.26 — фтизіатрія.

1. Актуальність вибраної теми дисертації.

Не зважаючи на об'єктивне покращення епідеміологічної ситуації з туберкульозу (ТБ) в Україні за основними індикаторами, він залишається актуальною науковою та практичною проблемою. Зокрема, у нашій державі гостро стоїть питання ТБ резистентного до антимікобактеріальних препаратів (АМБП). За даними Ю. І. Фещенко та інших авторів загальна резистентність до ізоніазиду (Н) становить 37,3 %, до рифампіцину — 25,1 %; монорезистентність до Н серед нових випадків становить 5,3 % та 2,6 % серед повторних випадків. Хворі на моно- та полірезистентний ТБ, безумовно, мають великий ризик розвинення мультирезистентного ТБ, а тому потребують більш прискіпливого моніторингу терапії.

Відомо, що основна роль у боротьбі організму з ТБ належить клітинному імунітету, його активність значною мірою визначає його перебіг, характер та результат лікування. Системне вивчення активності імунітету та специфічного запалення при ТБ з позиції взаємодії організму людини та збудника з різними профілями чутливості є актуальним та обумовлює значний інтерес науковців, лікарів-фтизіатрів та лікарів широкого профілю.

Отже, запропоноване дослідження є актуальним, оскільки висвітлює роль біомаркерів запалення та неоптеріну у моніторингу та прогнозуванні ефективності лікування ТБ, окреслює характер взаємовідносин не тільки між цими білками, а й зі специфічними критеріями ТБ процесу, демонструє нові теоретичні та практичні дані щодо його патогенезу, окремо виділяє інформативні прогностичні критерії.

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

Дисертація є фрагментом 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).

3. Новизна дослідження та одержаних результатів.

У дисертаційному дослідженні О. О. Говардовської отримані нові наукові дані щодо поширення моно- та полірезистентності до Н, що за період 2012-2017 рр. склала 16,7 % та 17,2 % серед нових та повторних випадків ТБ, також встановлена тенденція до її приросту, особливо за рахунок первинної резистентності + 144,4 %.

Визначено що основними факторами неефективного лікування хворих на моно- та полірезистентний ТБ є побічні реакції на АМБП, полірезистентність збудника, використання неповноцінної схеми лікування з використанням лише препаратів I ряду, довгий термін призначення індивідуальної схеми лікування.

Виявлені кореляційні зв'язки рівнів неоптеріну: помірний достовірний ($R=+0,57$; $p<0,05$) з масивністю бактеріовиділення визначеною бактеріоскопічним методом, помірний достовірний ($R= +0,56$; $p<0,05$) з поширеністю специфічного процесу, помірний достовірний ($r=-0,36$; $p=0,01$) з рівнем гемоглобіну (Нb).

Установлені особливості зміни вмісту неоптеріну за умов різної ефективності лікування в інтенсивну фазу (ІФ) antimікобактеріальної терапії (АМБТ). Так, при ефективному лікуванні відбувається достовірне зниження рівня неоптеріну, що

досягає контрольних значень наприкінці лікування, при неефективному та подовженному лікуванні в ІФ АМБТ такої тенденції не визначено. Динаміка рівнів неоптеріну виділена як критерій моніторингу ефективності хіміотерапії ТБ легень.

Уперше вивчено стадії апоптозу лейкоцитів у периферійній крові пацієнтів з ТБ легень, встановлено вірогідний ($p<0,05$) дефіцит (більше 20 %) життєздатних лейкоцитів наприкінці ІФ АМБТ, що не залежав від ефективності лікування. Вірогідно ($p<0,05$) нижчі рівні неоптеріну виявлені у пацієнтів з дефіцитом лейкоциторного пулу $\leq 75\%$ непошкоджених лейкоцитів, ніж у пацієнтів з меншим дефіцитом $\geq 75\%$ непошкоджених лейкоцитів.

Розроблено математичну модель прогнозування ефективності лікування на основі комплексу початкових показників вмісту в сироватці крові неоптеріну та серомукоїдів, а також кількості лімфоцитів у крові, об'єктивізовано порогові значення цих показників.

4. Практичне значення результатів дослідження.

Отримані дані щодо можливості використання неоптеріну як показника для моніторингу ефективності лікування ТБ. Підвищення рівнів неоптеріну удвічі вище референтних значень (>10 нмоль/л) у пацієнтів на моно- та полірезистентний ТБ на момент завершення ІФ АМБТ є раннім біомаркером ризику невдачі лікування.

Розроблена математична модель на основі початкових показників вмісту сироваткового неоптеріну, серомукоїдів та кількості лімфоцитів у крові, дає можливість прогнозування ефективності лікування у ІФ АМБТ та своєчасної корекції режиму хіміотерапії. Апробація моделі показала високу точність прогнозування ($>80\%$) як для позитивного, так і для подовженого або негативного ефекту лікування у ІФ АМБТ, що дає можливість рекомендувати її використання у практичній діяльності лікаря-фтизіатра.

5. Стисло зміст та побудова дисертації.

За своєю структурою дисертаційна робота виконана у традиційному науковому стилі, складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів що були застосовані у дослідженні, 5-ти розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури, що налічує 171 джерел. Загальний об'єм роботи складає 170 сторінок.

“Вступ” представляє собою аналіз актуальності теми, у ньому представлена мета та завдання дослідження, об’єкт та предмет дослідження, використані методи. Також у цьому розділі висвітлені свідчення про наукову новизну і практичну цінність роботи, впровадження її у заклади охорони здоров’я, особистий внесок здобувача, публікації за темою.

Розділ “Огляд літератури” є змістовним та у повній мірі розкриває сучасні знання та тенденції з питання ведення хворих на моно- та полірезистентний ТБ легень. Докладно висвітлено сучасні імунологічні та біохімічні маркери, що використовуються у фтизіатрії.

Розділ “Матеріали і методи” описує дизайн дослідження, критерії включення та виключення пацієнтів в дослідження, клінічну характеристику груп, додаткові та стандартні методики, які були використані у дослідженні та дозволили отримати достовірні результати та вирішити поставленні завдання. Використані методи дослідження є сучасними та адекватними. Для статистичної обробки використовувались відповідні статистичні методи, в основному непараметричні.

Третій розділ “Аналіз діагностики моно- та полірезистентного туберкульозу” присвячений аналізу частоти діагностики моно- та полірезистентного ТБ, його структурі, а також динамічним змінам за останні роки. Цей розділ докладно описує регіональну проблему ТБ з моно- та полірезистенсією збудника до Н, що виявляється у значному приrostі таких випадків, особливо за рахунок первинної

резистентності + 144,4 %, за період 2012-2017 рр. Такі результати формують підґрунтя для наступного етапу дослідження.

Четвертий розділ “Аналіз факторів неефективного лікування хворих на моно- та полірезистентний туберкульоз” представляє результати ретроспективного аналізу медичної документації пацієнтів з моно- та полірезистентним ТБ. Встановлено, що основними факторами неефективного лікування таких хворих є побічні реакції на АМБП, полірезистентність збудника, використання неповноцінної схеми лікування з використанням лише препаратів І ряду, довгий термін призначення індивідуальної схеми лікування.

П’ятий розділ “Вміст сироваткового неоптеріну та біомаркерів запалення на початковому етапі лікування хворих на туберкульоз легень” висвітлює можливість використання сироваткового неоптеріну, як специфічного біомаркеру ТБ процесу, що випливає з його достовірного підвищення у порівнянні з реферативними значеннями, а також взаємозв’язками з масивністю бактеріовиділення визначеного бактеріоскопічним методом та з поширеністю специфічного процесу виявленого радіологічними методами. На відміну від рівнів біомаркерів запалення, що у пацієнтів на ТБ не виходили за межі нормальних показників та не корелювали з іншими показниками.

На підставі проведених досліджень дисертантою визначено, що запальні та імунні процеси у пацієнтів з різними профілями чутливості збудника ТБ до АМБП перебігають подібно, оскільки достовірних відмінностей у рівнях неоптеріну та біомаркерів запалення не виявлено.

Шостий розділ “Динаміка вмісту неоптеріну та біомаркерів запалення у хворих на туберкульоз з різною ефективністю лікування” демонструє цінність вивчених показників у моніторингу ефективності лікування. Виявлено, що при позитивному ефекті АМБТ через 2 місяці відбувається зниження неоптеріну та біомаркерів запалення, окрім церулоплазміну. У хворих з уповільненим ефектом на терапію, коли зберігається бактеріовиділення та спостерігається негативна або

в'яла рентгенологічна динаміка більше ніж через 2 місяці від початку лікування, показники запалення та напруги клітинного імунітету залишаються стабільними, на відміну від достовірного зниження при позитивному ефекті. У хворих з негативним результатом відзначається стабільне підвищення неоптеріну та біомаркерів запалення.

Сьомий розділ “Прогнозування ефективності лікування туберкульозу легень” представляє собою обґрунтування та результати апробації розробленої математичної моделі прогнозування ефективності лікування. Обрані найбільш об’єктивні показники, представлений розрахунок їх порогових значень та приклади використання моделі. Слід відмітити, що результати апробації вказують на високу прогностичну цінність моделі, з похибкою у 20%, як для позитивного, так і для негативного результатів лікування.

Розділ “Аналізу і узагальнення результатів дослідження” є логічним завершенням дисертації. В ньому сформовані основні положення та підсумки проведеної роботи. Дисертанткою Говардовською О. О. проведене широке обговорення результатів з використанням авторитетних вітчизняних та міжнародних літературних джерел.

Висновки дисертаційної роботи безпосередньо випливають з отриманих результатів, сформовані коректно та локанічно, відповідно до задач дослідження, мають наукову новизну. Практичні рекомендації представлять оптимізацію моніторингу та прогнозування ефективності лікування хворих на моно- та полірезистентний ТБ.

6. Ступінь обґрутованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій сформульованих у дисертації.

Дисертаційна робота Говардовської О. О. Виконана на сучасному науково-методичному рівні та ґрунтується на достатньому клінічному матеріалі. Положення, висновки та практичні рекомендації, наведені дисертантом є достовірними та

обґрунтованими, оскільки епідеміологічний аналіз за 2012-2017 рр. включав 518 пацієнтів, ретроспективно були вивчені медична документація 102 пацієнтів з моно- та полірезистентним ТБ, значення неоптеріну та біомаркерів запалення у моніторингу та прогнозуванні перебігу та результатів лікування ТБ вивчалося у проспективному дослідженні з включенням 80 хворих на ТБ та 20 практично здорових донорів. Методи, застосовані у дослідженні є сучасними, інформативними, стандартизованими та відповідають поставленими завданням. Лікування пацієнтів було стандартним, тобто проходило відповідно до клінічних протоколів.

Використані коректні статистичні методи аналізу результатів, що дозволило сформувати достовірні висновки. Первинна документація оформлена належним чином, згідно з чинними вимогами та повністю відповідає отриманим даним.

7. Повнота викладу матеріалів в опублікованих працях і в авторефераті.

За темою дисертації опубліковано 32 наукові праці, у т. ч., 10 статей у фахових виданнях, рекомендованих МОН України та внесених до міжнародних науково-метричних баз, (1 – одноосібна), 22 публікації в матеріалах вітчизняних та міжнародних науково-практичних конференцій, конгресів, симпозіумів.

Друковані праці повністю відображають результати досліджень і висновки дисертаційної роботи.

У авторефераті повністю розкриті матеріали та основні положення дисертаційної роботи.

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

Принципових зауважень до змісту та оформлення дисертаційної роботи немає. Оцінюючи дисертаційну роботу загалом позитивно, слід зупинитися на деяких несуттєвих недоліках. Робота написана державною українською мовою, проте трапляються стилістичні та орфографічні помилки. У тексті використано великі таблиці, однак доцільніше було б використовувати текстовий опис. Проте, ці

зауваження та побажання не є принциповими і не впливають на загальну позитивну оцінку дисертайної роботи.

У порядку дискусії та уточнення окремих положень хотілося б отримати відповіді на наступні питання:

- 1) Чи є якісь обмеження або протипоказання для використання неоптеріну як моніторингового або прогностичного показника у хворих на туберкульоз легень?
- 2) Яким чином Ви пропонуєте впроваджувати розроблену модель прогнозування ефективності лікування в практичну діяльність?

9. Рекомендації щодо використання результатів дисертації у практиці.

Результати дисертайної роботи можуть бути використані в практичній діяльності лікувальних установ різних рівнів з метою оптимізації моніторингу та прогнозування ефективності лікування хворих на моно- та полірезистентний туберкульоз легень. Матеріали дисертайної роботи можуть бути використані у процесі навчання студентів медичних факультетів та лікарів-інтернів на кафедрах фтизіатрії та пульмонології.

10. Відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Говардовської О. О., «Оцінка динаміки рівнів неоптеріну та біомаркерів запалення в моніторингу та прогнозуванні ефективності лікування хворих на моно- та полірезистентний туберкульоз легень», що виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Шевченко О. С., є завершеною науково-дослідною роботою, яка містить в собі нове рішення актуальної та важливої для сучасної фтизіатрії задачі – оптимізація моніторингу та прогнозування ефективності лікування хворих на моно- і полірезистентний туберкульоз легень на підставі вивчення динаміки рівнів сироваткового неоптеріну та біомаркерів запалення.

За актуальністю теми, методичним рівнем, науковою новизною та практичним значенням одержаних результатів дисертаційна робота Говардовської О. О. відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів» постанови Кабінету Міністрів України №567 від 24.07. 2013 р. і може бути подана до офіційного захисту.

Професор кафедри
пропедевтики внутрішньої медицини та фтизіатрії
Тернопільського національного
 медичного університету
імені І. Я. Горбачевського МОЗ Україні
доктор медичних наук, професор

Л. А. Грищук

