

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук,
професора Гришука Леоніда Андрійовича професора кафедри пропедевтики
внутрішньої медицини та фтизіатрії Тернопільського національного
медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України на
дисертаційну роботу Погорелової Ольги Олександрівни «Оптимізація
прогнозування та підвищення ефективності лікування туберкульозу легень на
підставі вивчення β -дефензину-1», яка подана до спеціалізованої вченої ради
ДФ 64.600.058 у Харківському національному медичному університеті МОЗ
України для захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD)
за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Фтизіатрія»

Актуальність теми

Прогнозування перебігу та ефективності лікування туберкульозу на сьогодні є актуальним питанням фтизіатрії, оскільки наявні методи моніторингу та прогнозування є недостатньо чутливими, як у випадку з мікроскопічним дослідженням мокротиння, або, незважаючи на точність, надають результати з запізненням, як у випадку з культуральним дослідженням мокротиння, що не дає змоги вчасно коригувати лікування, зменшує його ефективність та прихильність пацієнтів до терапії. Крім того наведені дослідження складно виконувати у пацієнтів з мізерним виділенням мокротиння. У зв'язку з цим актуальним питанням фтизіатрії постає пошук нових маркерів перебігу та ефективності лікування туберкульозу. Одним з таких перспективних маркерів є β -дефензин-1.

β -дефензин-1 належить до ендогенних катіонних пептидів з β -шаруватою структурою, стабілізованою трьома дисульфідними зв'язками, що мають додаткову N-кінцеву α -спіраль, довжина яких варіює від 33 до 47 амінокислотних залишків та має широкий спектр мікробіцидної активності проти бактерій, деяких грибів і вірусів, здатен проявляти імуномодельючу активність, селективні запальні і протизапальні властивості і додаткову репаративну активність. Також β -дефензин-1 бере активну участь в

протитуберкульозній імунній відповіді, виявляючи як властивості хемоаттрактанту, так і бактерицидні властивості.

β -дефензин-1 продукується нейтрофілами, натуральними кілерами, певними типами Т-хелперів, моноцитами, дендритними клітинами та епітеліальними клітинами, переважно у респіраторному тракті. Крім того це єдиний β -дефензин, який має базовий рівень продукції, а також продукується безпосередньо під впливом екзогенних факторів (збудників) без ендогенних посередників.

Наведені особливості роблять перспективним вивчення β -дефензину-1 в першу чергу як маркеру тяжкості перебігу туберкульозного процесу і можливого предиктору неефективності протитуберкульозної хіміотерапії, а також як можливого додаткового агента в патогенетичній терапії туберкульозу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри фтизіатрії та пульмонології Харківського національного медичного університету МОЗ України «Оптимізація прогнозування та підвищення ефективності лікування вперше діагностованого туберкульозу легень на підставі вивчення динаміки показників вуглеводного, ліпідного та білкового обміну» (№ держреєстрації 0119U002903).

Оцінка змісту і оформлення роботи

Дисертаційна робота Погорелової Ольги Олександрівни є завершеною науковою роботою обсягом 6,7 умовно друкованих аркуші і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів, застосованих у дослідженні, 5-ти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури. Список використаних джерел літератури містить 147 найменувань (22 україномовних та 125 англійськомовних). Робота ілюстрована 35 рисунками та 10 таблицями.

Форма викладення дисертації є типовою. У вступі авторка коротко оцінює актуальність обраної теми, обґрунтовує мету та встановлює завдання дослідження, вказує об'єкт, предмет та методи дослідження, описує наукову новизну та практичне значення результатів роботи.

У розділі 1 (Огляд літератури) представлені сучасні літературні джерела, які висвітлюють сучасний стан щодо прогнозування перебігу та ефективності лікування туберкульозу, а також вказують на можливості використання β -дефензину-1 як прогностичного маркера та як елементу патогенетичної терапії.

У розділі 2 (Матеріали і методи дослідження) авторка описує дизайн дослідження, дає клінічну характеристику основної групи та групи контролю, описує застосовані методи обстеження, лікування хворих та методи статистичної обробки даних.

У розділі 3 (Вивчення початкових показників вуглеводного та ліпідного обміну у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень) дисертанткою встановлено, що рівень β -дефензину-1 достовірно вищий у хворих на туберкульоз легень, ніж у практично здорових осіб, а також виявлено, що у пацієнтів, які неефективно закінчили інтенсивну фазу протитуберкульозної хіміотерапії, початковий рівень β -дефензину-1 вдвічі вищий, ніж у пацієнтів, які ефективно закінчили інтенсивну фазу лікування. Крім того встановлені позитивні взаємозв'язки між рівнем β -дефензину-1 та тяжкістю туберкульозного процесу.

У розділі 4 (Визначення впливу комплексу амінокислот на рівень β -дефензину-1 та показники функції печінки на фоні протитуберкульозної терапії) доведено, що призначення комплексу незамінних амінокислот підтримує продукцію β -дефензину-1, що призводить до більш ефективної імунної відповіді та підвищує ефективність лікування, а також зменшує прояви гепатотоксичності та підтримує білковосинтетичну функцію печінки.

Розділ 5 (Визначення впливу призначення комплексу амінокислот на показники якості життя хворих за шкалою sf-36 та їх прихильність до лікування) показав, що призначення комплексу незамінних амінокислот покращує якість життя пацієнтів (спочатку показники фізичного функціонування, а потім – рольового та емоційного), а також збільшує прихильність пацієнтів до лікування, зменшуючи відсоток відривів від терапії.

У розділі 6 (Порівняння ефективності призначення комплексу амінокислот у хворих на медикаментозно чутливий та хіміорезистентний туберкульоз) доведено, що призначення комплексу незамінних амінокислот має позитивний вплив як у хворих на медикаментозно чутливий, так і на хіміорезистентний туберкульоз, збільшує ефективність лікування та наближує ефективність імунної відповіді у хворих на хіміорезистентний туберкульоз до такої у хворих на медикаментозно чутливий туберкульоз легень.

У розділі 7 (Обґрунтування математичної моделі прогнозування ефективності лікування, якості життя та біохімічних показників функціонування гепатобіліарної системи хворих на туберкульоз легень на підставі дослідження рівня β -дефензину-1) авторкою побудовано математичну модель прогнозування ефективності інтенсивної фази протитуберкульозної хіміотерапії для хворих на медикаментозно чутливий туберкульоз на підставі рівня β -дефензину-1 на початку лікування та через 30 днів та для хворих на хіміорезистентний туберкульоз на підставі рівня β -дефензину-1 на початку лікування, через 30 днів та через 60 днів. Також побудовано математичні моделі прогнозування показників якості життя за шкалою “sf-36” та показників функціонування гепатобіліарної системи через 60 днів лікування на підставі показників β -дефензину-1 на початку лікування та через 30 днів.

Розділ 8 (Аналіз та узагальнення отриманих результатів) є логічним завершенням дисертації. В ньому сформовані основні положення та підсумки проведеної роботи. Дисертантка узагальнює результати власних спостережень та співвідносить їх з літературними даними, аргументує зроблені висновки.

У розділі «Висновки» представлено п'ять висновків, які відповідають поставленим задачам.

Наукова новизна одержаних результатів

Вперше встановлено, що рівень β -дефензину-1 у хворих на туберкульоз більш як вдвічі вищий, ніж у здорових осіб. Крім того рівень β -дефензину-1 вищий у пацієнтів з деструкцією легеневої тканини ($27,1 \pm 4,7$ пг/мл), ніж без деструкції ($10,9 \pm 2,7$ пг/мл). Також встановлені позитивні взаємозв'язки середньої сили між рівнем β -дефензину-1 і об'ємом ураження легеневої тканини та масивністю бактеріовиділення. Тобто, чим тяжчий перебіг туберкульозу, тим вищий рівень β -дефензину-1, що дозволяє використовувати його як маркер тяжкості перебігу туберкульозного процесу.

Виявлено, що у пацієнтів, які мали початково вищий рівень β -дефензину-1 ($34,9 \pm 8,6$ пг/мл проти $18,9 \pm 3,4$ пг/мл) частіше виявлялася неефективною інтенсивна фаза лікування. Також встановлено, що у хворих з ефективною інтенсивною фазою протитуберкульозної терапії рівень β -дефензину-1 дещо підвищується до 30 доз терапії (з $5,5$ пг/мл до $11,7$ пг/мл), а потім плавно знижується до 60 доз ($8,4$ пг/мл), а той час як у пацієнтів з неефективним лікуванням спостерігається спочатку різке виснаження рівня β -дефензину-1 (з $25,5$ пг/мл на початку лікування до $17,1$ пг/мл через 30 доз) з наступним різким підйомом до 60 доз ($50,8$ пг/мл). Це дозволяє використовувати β -дефензин-1 як прогностичний маркер ефективності лікування.

Вперше виявлено, що включення комплексу амінокислот в патогенетичну терапію туберкульозу легень стимулює вироблення β -

дефензину-1 та підтримує його протягом 30 днів на відносно сталому рівні, в той час як у хворих без додаткового призначення комплексу амінокислот запаси β -дефензину-1 швидко виснажуються, що супроводжується зниженням у них ефективності лікування. Крім того, призначення комплексу незамінних амінокислот нормалізує показники функції печінки на фоні протитуберкульозної терапії, підвищує якість життя пацієнтів та їхню прихильність до лікування і зменшує частоту відривів від лікування.

Уточнено, що призначення комплексу незамінних амінокислот має позитивний ефект як у хворих на медикаментозно чутливий, так і у хворих на хіміорезистентний туберкульоз, а також наближує рівень β -дефензину-1 у хворих на хіміорезистентний туберкульоз до рівня β -дефензину-1 у хворих на медикаментозно чутливий туберкульоз.

Вперше на підставі визначення показників β -дефензину-1 на початку лікування та через 30 днів розроблено математичну модель, яка дозволяє прогнозувати ефективність інтенсивної фази лікування медикаментозно-чутливого туберкульозу, а також хіміорезистентного туберкульозу на підставі вивчення рівня β -дефензину-1 на початку лікування, через 30 днів та через 60 днів. Вперше розроблено математичні моделі, які дозволяють прогнозувати якість життя за показниками шкали "sf-36" та біохімічні показники функціонування гепатобіліарної системи хворих на туберкульоз через 60 доз протитуберкульозної хіміотерапії на підставі визначення рівня β -дефензину-1 на початку лікування та через 30 доз протитуберкульозної хіміотерапії.

Практичне значення

За результатами проведеної роботи рекомендовано визначати рівень β -дефензину-1 плазми крові хворих на туберкульоз легень на початку лікування, через 30 та 60 доз, оскільки рівень β -дефензину-1 на початку лікування більше 22,3 нг/мл, а також динаміка рівня β -дефензину-1 зі зниженням до 30 доз лікування з подальшим підвищенням в 2-3 рази до 60

доз лікування є прогностично несприятливими ознаками щодо ефективності лікування туберкульозу. Визначені рівні β -дефензину-1 можна використовувати у розробленій математичній моделі, яка дозволяє прогнозувати ефективність протитуберкульозної терапії, якість життя хворих та біохімічні показники функціонування гепатобіліарної системи.

Доведено доцільність додавання комплексу незамінних амінокислот терміном на 30 днів до патогенетичного лікування хворих на туберкульоз легень з метою зниження гепатотоксичної побічної дії протитуберкульозних препаратів, стимулювання білковосинтетичної функції печінки та підвищення ефективності лікування. При цьому у хворих з більш тяжким туберкульозним ураженням перевагу слід надавати додаванню ін'єкційної форми препарату.

Результати дослідження впроваджені в роботу Комунального некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Обласний протитуберкульозний диспансер № 1», Державного закладу «Спеціалізований (спеціальний) санаторій «Аркадія» Міністерства охорони здоров'я України», Комунального підприємства «Полтавський обласний клінічний протитуберкульозний диспансер Полтавської обласної ради», а також використовуються у науково-педагогічному процесі Полтавського державного медичного університету.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях

За результатами дисертаційного дослідження авторкою опубліковано 11 наукових праць, з них 7 статей (2 статті в іноземних журналах країн ЄС, 1 стаття в виданні, індексованому в науко-метричній базі Scopus та 4 статті в фахових виданнях України) та 4 тез. Крім того 7 робіт представлені у вигляді доповідей на науково-практичних конференціях. Публікації відображують зміст роботи, містять основні положення дисертації, її висновки та практичні рекомендації.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна, повнота їх викладу в опублікованих працях

Дисертаційна робота Погорелової Ольги Олександрівни виконана на високому науково-методичному рівні і ґрунтується на достатньому клінічному матеріалі. Статистична обробка достатньої кількості даних дозволила отримати достовірні результати. Методи досліджень, застосовані в роботі, є інформативними і адекватними щодо поставленої мети та завдань. Крім рутинних обстежень, затверджених уніфікованими клінічними протоколами, дисертанткою виконано сучасні лабораторні дослідження, які дозволили виконати завдання, поставлені в роботі. Статистична обробка даних проходила з використанням пакету програм обробки даних загального призначення Statistica for Windows версії 8.0.

Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації науково обґрунтовані, чітко сформульовані та є логічним підсумком отриманих результатів.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення

У дисертаційній роботі зустрічаються деякі стилістичні помилки, але ці недоліки не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

Під час докладного вивчення дисертаційної роботи виникли наступні дискусійні питання:

1. Чи були виявлені зв'язки між рівнем β -дефензину-1 та показниками функції зовнішнього дихання?
2. Чим на Вашу думку зумовлена різна динаміка рівня β -дефензину-1 у пацієнтів з хіміорезистентним туберкульозом, які отримували різні схеми протитуберкульозної хіміотерапії?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Погорєлової Ольги Олександрівни за темою «Оптимізація прогнозування та підвищення ефективності лікування туберкульозу легень на підставі вивчення β -дефензину-1», виконана в Харківському національному медичному університеті під керівництвом д.мед.н., проф. Шевченко Ольги Станіславни, є закінченою самостійною науково-дослідною роботою, у якій сформульовані та обґрунтовані розробки, що дозволяють оптимізувати прогнозування та підвищити ефективність лікування туберкульозу легень.

За науково-методичним рівнем, обсягом проведених досліджень, науковою новизною та практичними рекомендаціями дисертаційна робота *«Оптимізація прогнозування та підвищення ефективності лікування туберкульозу легень на підставі вивчення β -дефензину-1»* відповідає вимогам пункту 10 Тимчасового порядку присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою КМУ від 09.06.2021 № 608, а її авторка – **Погорєлова Ольга Олександрівна** заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії.

Офіційний опонент
професор кафедри
пропедевтики внутрішньої
медицини та фтизіатрії
Тернопільського національного
медичного університету
імені І.Я. Горбачевського
д.мед.н., проф.

Л.А. Гришук

Особистий підпис

Заступник ректора з наукових питань
Тернопільського національного
медичного університету

