

## ВІДГУК

офіційного опонента, завідувачки кафедри фтизіопульмонології Одеського національного медичного університету МОЗ України, докторки медичних наук, професорки Мацегори Ніни Анатоліївни на дисертаційну роботу Погорелової Ольги Олександрівни «Оптимізація прогнозування та підвищення ефективності лікування туберкульозу легень на підставі вивчення  $\beta$ -дефензину-1», яка подана до спеціалізованої вченої ради ДФ 64.600.058у Харківському національному медичному університеті МОЗ України для захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD) за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Фтизіатрія».

**Актуальність теми.** Такі найбільш поширені фактори, як відмови від лікування внаслідок поганої переносності протитуберкульозної терапії, а також необхідність переривання лікування у зв'язку з розвитком побічних ефектів протитуберкульозних препаратів, знижують ефективність лікування туберкульозу. Однією з найбільш важливих проблем в даній сфері є гепатотоксичність протитуберкульозних препаратів. У хворих виникають жирова дистрофія гепатоцитів, склеротичні зміни, інтерстиціальні ураження та інші морфологічні ураження печінки, що супроводжуються порушенням функціонування печінки у вигляді зростання рівня білірубину та амінотрансфераз, зниження білковосинтетичної функції печінки та ін.

Пошук нових рішень патогенетичної терапії хворих на туберкульоз, які дозволять зменшити гепатотоксичний вплив протитуберкульозних препаратів, покращити переносимість терапії та тим самим збільшити ефективність лікування туберкульозу залишається актуальним питанням.

Одним з можливих вирішень зазначеної проблеми може бути застосування комплексу незамінних амінокислот, оскільки вони не лише є основою для підтримки білковосинтетичної функції печінки, але і регулюють синтез ліпідів, нуклеотидів, вуглеводний обмін, а також беруть участь у забезпеченні детоксикаційної функції печінки.

Тому визначення впливу комплексу незамінних амінокислот на функціонування гепатобіліарної системи, рівень  $\beta$ -дефензину-1 та

ефективність протитуберкульозної хіміотерапії, що представлено у даній дисертаційній роботі, є актуальним питанням.

**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). Здобувачем проведено аналітичний огляд літератури, здійснено патентний пошук. Здобувач брала участь у відборі хворих, вивченні їх клінічного стану, формуванні груп спостереження, створенні бази даних для статистичної обробки, проводила статистичну обробку отриманих даних, аналіз та узагальнення отриманих результатів, їх апробацію.

**Оцінка змісту і оформлення роботи.** Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, 5 розділів власних спостережень, обговорення результатів, висновків і практичних рекомендацій, списку джерел літератури, який налічує 147 наукових публікацій, у тому числі англійських – 125. Дисертацію ілюстровано 10 таблицями та 35 рисунками.

Дисертація побудована за загальноприйнятим планом. У вступі чітко обґрунтована необхідність вивчення  $\beta$ -дефензину-1 для оптимізації прогнозування та підвищення ефективності лікування туберкульозу легень, сформульовані мета і завдання, визначена їх практична спрямованість.

**У РОЗДІЛІ 1** – огляді літератури, представлені сучасні наукові дані стосовно факторів, що впливають на ефективність лікування туберкульозу та ролі  $\beta$ -дефензину-1 у протитуберкульозній імунній відповіді.

У підрозділі 1.1 наведено сучасні дані про негативний вплив токсичності протитуберкульозних препаратів (ПТП) на стан хворих, що призводить до погіршення стану пацієнтів, автоматично веде до зниження їх прихильності до лікування й, у свою чергу, знижує ефективність

протитуберкульозної терапії. Тому пошук патогенетичного лікування, яке може знизити виразність прояв побічної дії ПТП та інтоксикаційних проявів туберкульозу, є актуальним питанням, що дозволить підвищити якість життя пацієнтів і тим самим поліпшити їх прихильність до лікування.

Підрозділ 1. 2 «Огляду літератури» присвячений висвітленню питань ролі  $\beta$ -дефензину-1 у протитуберкульозній імунній відповіді.

Дисертантом наведено переконливі дані експериментальних та клінічних досліджень про високий стимулюючий вплив  $\beta$ -дефензину-1 на хемотаксис, активацію міграції Т-лімфоцитів, макрофагів, дендритних клітин. Крім покращення імунної реактивності організму, важливим фактором, що впливає на ефективність протитуберкульозної терапії, є її переносимість.

Відомо, що одним з найбільш поширених побічних ефектів протитуберкульозних препаратів є гепатотоксичність. Застосування в патогенетичній терапії комплексу амінокислот, що мають гепатопротекторну активність, може попередити негативний вплив ПТП на білковосинтетичну і дезінтоксикаційну функції печінки. Дисертант робить обґрунтований висновок, що вивчення механізмів впливу незамінних амінокислот на продукцію  $\beta$ -дефензину-1 може стати шляхом вирішення питання патогенетичної та імуномодулюючої терапії у хворих на туберкульоз.

Огляд літератури написаний аналітично, грамотно, стисло, на підставі сучасних літературних джерел та займає 16 сторінок тексту дисертації.

**У РОЗДІЛІ 2** «Матеріал і методи дослідження» авторка висвітлює наукові методики, використані у роботі, та дає детальну характеристику обстежених клінічних груп хворих. Наведена клінічна характеристика груп залежно від призначення комплексу незамінних амінокислот у патогенетичній терапії туберкульозу та контрольної групи.

На першому етапі досліджень (перший фрагмент роботи) визначалася роль  $\beta$ -дефензину-1, у перебігу туберкульозу легень залежно від тяжкості

туберкульозного процесу, резистентності мікобактерій та застосовуваних режимів протитуберкульозної терапії. Для цього спочатку були проаналізовані дані всіх 100 хворих та порівняно з показниками 20 осіб контрольної групи. Показники  $\beta$ -дефензину-1 були порівняні між групами на початку лікування та через 60 днів.

На другому етапі (другий фрагмент роботи) визначався вплив призначення комплексу амінокислот на динаміку рівня  $\beta$ -дефензину-1 в залежності від важкості перебігу туберкульозу легень. 100 пацієнтів були розділені на 3 групи в залежності від схеми додавання незамінних амінокислот до патогенетичного лікування: пацієнти Групи 1 (50 пацієнтів) не отримували додаткову терапію, пацієнти Групи 2 (25 пацієнтів) отримували незамінні амінокислоти в таблетованій формі протягом 30 днів, а пацієнти Групи 3 (25 пацієнтів) отримували незамінні амінокислоти в ін'єкційній формі протягом 10 днів, а потім переводилися на таблетовану форму на 20 днів.

Комплекс незамінних амінокислот, а особливо його ін'єкційна форма, призначався пацієнтам з більш тяжкими клінічними формами туберкульозу з більш поширеним ураженням легеневої тканини та з її деструкцією, більшою масивністю бактеріовиділення та більш вираженою локальною та загальноінтоксикаційною симптоматикою.

В третьому фрагменті дослідження вивчався вплив комплексу амінокислот на вираженість гепатотоксичності у хворих, які отримують стандартну протитуберкульозну терапію.

В четвертому фрагменті дослідження проводилося визначення впливу призначення комплексу амінокислот на виразність побічних реакцій, спричинених протитуберкульозною терапією, а також на якість життя хворих.

У п'ятому фрагменті дослідження проводилося порівняння ефективності призначення комплексу амінокислот у хворих, які отримують

різні режими протитуберкульозної терапії. У дослідження були включені 50 пацієнтів з медикаментозно чутливим туберкульозом легень і 50 пацієнтів з мультирезистентним та розширено резистентним туберкульозом легень.

З метою вирішення поставлених задач були застосовані наступні методи обстеження хворих: опитування хворих, огляд та фізикальне обстеження з антропометричними вимірюваннями, рентгенологічне обстеження: хворим проводили оглядову рентгенографію органів грудної клітки у прямій та бокових проекціях та, у разі потреби, томографічне дослідження на різних зрізах, мультиспіральну комп'ютерну томографію; досліджували функцію зовнішнього дихання за допомогою спірометрії, мікробіологічні дослідження: мікроскопія мокротиння, культуральне дослідження, а також визначення вмісту  $\beta$ -дефензину-1 у сироватці крові пацієнтів та біохімічних маркерів функціонального стану печінки. Описані методи статистичної обробки отриманих даних.

**РОЗДІЛ 3** присвячений визначенню ролі  $\beta$ -дефензину-1 у перебігу туберкульозу легень.

За результатами даного розділу авторкою встановлено наступне:

1. Рівень  $\beta$ -дефензину-1 достовірно вищий у хворих на туберкульоз, ніж у здорових осіб.
2. Поширеність туберкульозного легеневого ураження, а також вираженість місцевої та загально-інтоксикаційної симптоматики туберкульозу призводять до вищого рівня  $\beta$ -дефензину-1.
3. Достовірно вищий рівень  $\beta$ -дефензину-1 спостерігається у хворих з деструкцією легеневої тканини в порівнянні з хворими без деструкції.
4. Вищий рівень  $\beta$ -дефензину-1 на початку лікування виявлений у пацієнтів, у яких згодом інтенсивна фаза протитуберкульозної хіміотерапії виявилася неефективною.

5.  $\beta$ -дефензин-1 є перспективним для використання як діагностичного параметру тяжкості туберкульозного процесу і як прогностичного маркера ефективності протитуберкульозної терапії.

6. Спектр хіміорезистентності не впливає на рівень  $\beta$ -дефензину-1 у пацієнтів з туберкульозом легень.

7. На тлі лікування медикаментозно чутливого туберкульозу вже на другому місяці відзначається достовірне зниження  $\beta$ -дефензину-1 на відміну від випадків хіміорезистентного туберкульозу.

8. Використання в схемах лікування мультирезистентного і розширено резистентного туберкульозу бедаквіліну показало більш значуще зниження рівня  $\beta$ -дефензину-1 до другого місяця терапії з абацилюванням всіх пацієнтів, що підтверджує ефективність нових схем терапії мультирезистентного туберкульозу, особливо у випадках розширеної резистентності.

У **РОЗДІЛІ 4** дисертантка віддзеркалює результати дослідження з визначення впливу комплексу амінокислот на рівень  $\beta$ -дефензину-1 та показники функції печінки на фоні протитуберкульозної терапії.

У підрозділі 4.1. визначено динаміку рівня  $\beta$ -дефензину-1 в залежності від схеми патогенетичного лікування з застосуванням комплексу незамінних амінокислот. Показано, що включення комплексу амінокислот в патогенетичну терапію туберкульозу легень підвищує ефективність інтенсивної фази протитуберкульозної терапії.

У підрозділі 4.2. вивчений вплив комплексу амінокислот на показники функції печінки на фоні протитуберкульозної терапії. Дисертантом доведено, що включення комплексу амінокислот в патогенетичну терапію туберкульозу легень знижує гепатотоксичний ефект протитуберкульозних препаратів.

Поряд із тим встановлено, що призначення комплексу амінокислот підтримує вироблення  $\beta$ -дефензину-1 впродовж 30 днів, в той час як у хворих без додаткової патогенетичної терапії його запаси виснажуються. Найкраща

ефективність лікування спостерігається у хворих, що отримували додаткову терапію комплексом амінокислот; це супроводжувалося зниженням рівня  $\beta$ -дефензину-1 через 2 місяці терапії, в той час як у пацієнтів, що не отримували додаткову терапію, рівень  $\beta$ -дефензину-1 починає підвищуватись. Останнє вказує на запізнілу та менш ефективну імунну відповідь.

**У РОЗДІЛІ 5** Ольга Олександрівна дає оцінку ефективності призначення комплексу амінокислот на показники якості життя хворих за шкалою SF-36 та їх прихильність до лікування. Встановлено, що призначення комплексу амінокислот, як додаткової патогенетичної терапії у хворих на туберкульоз легень, дозволяє підвищити якість життя пацієнтів та їх прихильність до лікування; призначення ін'єкційної форми амінокислот у пацієнтів з більш тяжким перебігом туберкульозу дозволяє наблизити їх якість життя до такого у пацієнтів з більш легкими проявами туберкульозного процесу.

**У РОЗДІЛІ 6** проведено порівняння ефективності призначення комплексу амінокислот у хворих на медикаментозно чутливий та хіміорезистентний туберкульоз. Зроблений висновок, що призначення комплексу незамінних амінокислот в патогенетичній терапії туберкульозу дозволяє підвищити вироблення  $\beta$ -дефензину-1 як у пацієнтів з чутливим, так і з хіміорезистентним туберкульозом, що призводить до більш збалансованої імунної відповіді і підвищення ефективності протитуберкульозної терапії.

**РОЗДІЛ 7** присвячений обґрунтуванню математичної моделі прогнозування ефективності лікування, якості життя та біохімічних показників функціонування гепатобіліарної системи хворих на туберкульоз легень на підставі дослідження рівня  $\beta$ -дефензину-1.

Отримана математична модель дозволяє здійснювати прогноз щодо біохімічних показників функціонування гепатобіліарної системи пацієнтів з туберкульозом легень через 60 доз протитуберкульозної терапії на підставі

рівня  $\beta$ -дефензину-1 на початку лікування та через 30 доз протитуберкульозної хіміотерапії з похибкою в межах 5%.

Тобто, на підставі показників  $\beta$ -дефензину-1 на початку лікування, через 30 днів та через 60 днів протитуберкульозної терапії було побудовано математичні моделі прогнозування ефективності інтенсивної фази протитуберкульозного лікування, якості життя та біохімічних показників функціонування гепатобіліарної системи хворих на туберкульоз легень.

Дисертанткою на фактичному матеріалі доведено, що застосування комплексу незамінних амінокислот у патогенетичній терапії туберкульозу покращує продукцію  $\beta$ -дефензину-1, чим збільшує ефективність протитуберкульозної імунної відповіді, покращує детоксикаційну та білковосинтетичну функції печінки, якість життя хворих, збільшує їхню прихильність до лікування та підвищує ефективність протитуберкульозної терапії.

**У 8 РОЗДІЛІ** «Узагальнення результатів дослідження» авторка аналізує результати власних спостережень та співвідносить їх з даними літератури, аргументує зроблені висновки.

Отже, проведене дослідження дозволило встановити можливість застосування  $\beta$ -дефензину-1 як маркера тяжкості перебігу туберкульозного процесу, предиктора ефективності лікування, виявити стимулюючий вплив комплексу незамінних амінокислот на продукцію  $\beta$ -дефензину-1, з'ясувати, що додаткове призначення комплексу амінокислот у патогенетичній терапії туберкульозу дозволяє збільшити ефективність лікування туберкульозу, зменшити виразність побічних реакцій протитуберкульозного лікування та покращити якість життя хворих.

Дисертація написана грамотною українською мовою, сприймається вільно і легко. Ілюстрації і таблиці доречні і вдало доповнюють текст, покращуючи його сприйняття.



Дисертаційна робота Погорелової О.О. виконана в Харківському національному медичному університеті (науковий керівник - д.мед.н., проф. Шевченко О.С.) є кваліфікованою науково-дослідною працею, в якій на основі проведених автором досліджень було вивчено вплив комплексу незамінних амінокислот на рівень  $\beta$ -дефензину-1 та ефективність протитуберкульозної терапії, теоретично і практично обґрунтована доцільність застосування патогенетичної терапії для підвищення прихильності до лікування і збільшення його ефективності.

Таким чином, дисертація Погорелової О.О. містить ряд положень, висвітлених автором у рамках розробленої нею концепції і формулювання висновків, які належить кваліфікувати як науково обґрунтоване розв'язання особливостей вдосконалення прогнозування та підвищення ефективності лікування хворих на туберкульоз.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше встановлено, що рівень  $\beta$ -дефензину-1 у хворих на туберкульоз ( $21,5 \pm 2,9$  пг/мл) достовірно вищий, ніж у здорових осіб ( $8,9 \pm 2,5$  пг/мл). Крім того рівень  $\beta$ -дефензину-1 вищий у пацієнтів з більш тяжким перебігом туберкульозу, тобто більш поширеним туберкульозним ураженням, більш вираженою клінічною симптоматикою, яка супроводжується деструкцією легеневої тканини, що дозволяє використання  $\beta$ -дефензину-1 як маркера тяжкості туберкульозного процесу.

На підставі того, що у пацієнтів, які мали початково вищий рівень  $\beta$ -дефензину-1 частіше виявлялася неефективною інтенсивна фаза лікування, доведено можливість використання  $\beta$ -дефензину-1 як прогностичного маркера ефективності лікування.

Вперше виявлено, що включення комплексу амінокислот в патогенетичну терапію туберкульозу легень підтримує продукцію  $\beta$ -дефензину-1 впродовж 30 доз лікування, що супроводжується підвищенням ефективності лікування в середньому на 26%.

Встановлено, що застосування комплексу незамінних амінокислот знижує рівні білірубіну, АЛТ, АСТ, підвищує рівень загального білку, тобто покращує дезінтоксикаційну та білковосинтетичну функції печінки.

Виявлено, що призначення комплексу амінокислот як додаткової патогенетичної терапії у хворих на туберкульоз легень дозволяє підвищити якість життя пацієнтів, що, в свою чергу, зменшує частоту відривів від лікування (30% у пацієнтів які не отримували додаткової терапії проти 8% у пацієнтів, які отримували додаткову терапію).

При цьому позитивні ефекти призначення комплексу незамінних амінокислот спостерігалися як у хворих на медикаментозно чутливий, так і на хіміорезистентний туберкульоз.

**Практичне значення.** Практичній охороні здоров'я запропоновано визначення рівня  $\beta$ -дефензину-1 на початку протитуберкульозної терапії, через 30 та 60 доз з метою моніторингу та прогнозування перебігу та ефективності лікування туберкульозу.

Доведено доцільність додавання комплексу незамінних амінокислот терміном на 30 днів до патогенетичної терапії туберкульозу через його позитивний вплив на продукцію  $\beta$ -дефензину-1, збільшення ефективності протитуберкульозної імунної відповіді, зниження вираженості гепатотоксичної побічної дії протитуберкульозних препаратів, стимулювання білковосинтетичної функції печінки, покращення якості життя хворих, збільшення прихильності до протитуберкульозного лікування, покращення ефективності лікування (на 24% при застосуванні тільки таблетованої форми препарату та на 28% при застосуванні ін'єкційної форми препарату з наступним переходом на таблетовану).

Запропоновано у хворих з поширеними білатеральними ураженнями, розпадом легеневої тканини, масивним бактеріовиділенням та вираженими загальноінтоксикаційними симптомами надавати перевагу застосуванню

ін'єкційної форми комплексу незамінних амінокислот протягом 10 днів з наступним переведенням на таблетовану форму на 20 днів.

Основні результати дослідження впроваджені в практичну діяльність 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».

Матеріали дисертації використовуються у науково-педагогічному процесі Полтавського державного медичного університету.

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

Наукові результати, висновки і практичні рекомендації дисертаційної роботи Погорелової О. О. підкріплені достатнім обсягом клінічних, інструментальних і лабораторних методів дослідження. Дисертантка провела детальне вивчення 100 хворих на туберкульоз легень (50 хворих з медикаментозно чутливим та 50 – з хіміорезистентним туберкульозом), а також 20 практично здорових осіб, які склали групу контролю.

Крім рутинних методів дослідження, передбачених Наказом МОЗУ № 620 від 04.09.2014 та Наказом МОЗУ № 530 від 25.02.2020, дисертанткою було проведено визначення рівнів  $\beta$ -дефензину-1, білірубіну за фракціями, сечовини, лужної фосфатази,  $\gamma$ -глутамілтранспептидази, а також проведено опитування за шкалою «SF-36». Дослідження виконувалися на початку лікування, через 30 днів та через 60 днів.

При статистичній обробці даних використовувався пакет програм обробки даних загального призначення Statistica for Windows версії 8.0.

При статистичній обробці даних використовувалися описові статистичні методи, підрахунок середнього значення величин, стандартної

похибки середнього значення, медіани. методи порівняння незалежних груп (критерій Манна-Уїтні та критерій Краскела-Уоліса), залежних груп для визначення динаміки показників (критерій Вілкоксона, коефіцієнт рангової кореляції Кендала), визначення зв'язку між показниками (коефіцієнт кореляції Спірмена), а також дискримінантний функціональний аналіз та факторний регресійний аналіз у рамках побудови математичної моделі.

Отримані результати вважаються достовірними при  $p < 0,05$ .

Це дозволяє говорити про високий науково-методичний рівень дисертаційної роботи, обґрунтованість і достовірність її положень.

Отримані результати можуть бути використані не лише у практичній діяльності лікарів-фтизіатрів, але і в роботі лікарів інших спеціальностей, зокрема лікарів загальної практики – сімейної медицини, які все частіше стикаються з необхідністю ведення хворих на туберкульоз.

#### **Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях**

За результатами роботи опубліковано 11 наукових робіт, з них 7 статей, у тому числі 2 – у виданнях країн ЄС, 1 – у виданні, індексованому у базі SCOPUS, 4 – у фахових виданнях України, та 4 тез. Апробація результатів дисертаційної роботи також проведена у рамках 7 науково-практичних конференцій у формі усних та стендових доповідей. Опубліковані роботи повністю відображають зміст проведеного дослідження.

#### **Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення**

Принципових зауважень до роботи, які б потребували суттєвих виправлень, не виникло. Є окремі зауваження щодо оформлення результатів дослідження, перевантаженості роботи однотипними рисунками, трапляються стилістичні помилки. Проте, зроблені зауваження не знижують позитивної оцінки дисертації, її теоретичного значення для науки та практичної медицини.

Також хочеться поставити ряд запитань, які мають наукове значення та можуть стати напрямком подальшої роботи з даної проблематики:

1. Чи було виявлення покращення вуглеводного та ліпідного обміну у хворих на туберкульоз на фоні призначення комплексу незамінних амінокислот?

2. Чи впливало призначення комплексу незамінних амінокислот на функцію нирок?

## ВИСНОВОК

Дисертація Погорелової О.О. «Оптимізація прогнозування та підвищення ефективності лікування туберкульозу легень», що виконана під керівництвом д.мед.н., проф. О. С. Шевченко, є кваліфікованою науково-дослідною роботою у якій отримано нові науково обґрунтовані результати, що розв'язують для фтизіатрії конкретне завдання – оптимізацію прогнозування та підвищення ефективності лікування туберкульозу на підставі вивчення  $\beta$ -дефензину-1.

За актуальністю, методичним рівнем, обсягом проведених досліджень, науковою новизною результатів, висновків та практичних рекомендацій дисертаційна робота *«Оптимізація прогнозування та підвищення ефективності лікування туберкульозу легень на підставі вивчення  $\beta$ -дефензину-1»* відповідає вимогам пункту 10 Тимчасового порядку присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою КМУ від 09.06.2021 № 608, а її авторка – Погорелова Ольга Олександрівна заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії.

Офіційний опонент  
завідувачка кафедри  
фтизіопульмонології  
Одеського національного  
медичного університету  
д.мед.н., проф.

Підпис  
*Григорук*  
Н. А. Мацегора  
ЗАСВІДЧУЮ  
Вчений секретар Одеського  
національного медичного університету  
*Ві*