

РЕЦЕНЗІЯ

кандидата медичних наук, доцента кафедри хірургії, травматології, ортопедії та фізизіатрії Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету **Кравця Олександра Валерійовича** на дисертаційну роботу здобувача ступеня доктора філософії галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» **Гнатенка Івана Андрійовича** на тему: «Вплив протеолітичної системи (на прикладі еластази) на перебіг різних форм легеневого туберкульозу»

Актуальність теми

Проблема туберкульозу залишається актуальною в усьому світі. Наша країна посідає друге місце у Європі за захворюваністю на туберкульоз. Особливістю епідемії туберкульозу у державі є постійне поширення різних форм туберкульозу легень при резистентності мікобактерій туберкульозу до антибактеріальних препаратів. Україна входить до п'ятірки країн світу з найвищою часткою мультирезистентного туберкульозу та туберкульозу з розширеною резистентністю.

Попри значні зусилля, спрямовані на соціальну підтримку населення і хворих на туберкульоз, основою яких є етіотропна антибактеріальна терапія, залишаються недостатня ефективність останньої і висока захворюваність. Антибактеріальна терапія базується на застосуванні бактеріостатичних та бактерицидних хіміотерапевтичних препаратів, кількість яких постійно збільшується, проте їхня терапевтична ефективність не досягає запланованої і, скоріше, залишається лише надією. Підтвердженням цієї тези є стабільно низька ефективність закриття порожнин розпаду. Останніми роками в Україні вона залишається на рівні 45–48 % при МРТБ і на рівні 60–65 % при чутливому вперше виявленому туберкульозі легень. Що ж гальмує підвищення їхньої ефективності? Відповідь на поставлене питання значною мірою може міститися в патогенезі туберкульозного процесу. Зокрема стан протеолітичної системи при туберкульозі залишається недостатньо вивченим, хоча її роль у фазі інфільтрації і особливо розпаду, а від так і у розсмоктуванні – рубцюванні не

викликає сумнівів, але породжує низку питань. А саме: який стан протеолітичної системи при різних формах туберкульозу, як впливає на рівень еластази як провідного елемента протеолітичної системи, кількість лейкоцитів та нейтрофілів. Нейтрофільна еластаза відіграє важливу роль в обміні елементів позаклітинного матриксу, який є динамічною структурою, де відбуваються процеси утворення і розпаду компонентів, що відіграють важливу роль у формуванні легневих структур, а саме в утворенні альвеол та міжальвеолярних перетинок, зокрема розгалуженні бронхіального дерева. З огляду на перелічене їхня роль у розвитку патологічних легневих процесів та відновленні легеневої тканини після будь-яких пошкоджень не викликає сумніву. Регулюючу роль у запобіганні шкідливій дії протеїназ відіграють альфа-1-антитрипсин та інгібітори металопротеїназ. Дисбаланс у цій системі «протеїнази – антипротеїнази» призводить до порушення еластину і розвитку деструктивних змін у легеневій паренхімі будь-якого генезу, зокрема й при туберкульозі. Проте роль еластази в цьому процесі не вивчено, що й зумовлює актуальність проблеми.

Зв'язок роботи з державними чи галузевими науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота Гнатенка Івана Андрійовича виконана на базі КНП СОР «Регіональний клінічний фтизіопульмонологічний медичний центр», дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету «Особливості діагностики і лікування туберкульозу легень, плеври, кісток та черевних органів в умовах епідемії» (державна реєстрація №0115U007130).

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій сформульованих у дисертації

Дисертаційну роботу виконано на достатній кількості для обґрунтованого статистичного аналізу матеріалу – 127 хворих на туберкульоз, які лікувалися у

стаціонарі КНП СОР «Регіональний клінічний фтизіопульмонологічний медичний центр» протягом 2016 – 2018 р.р. Активність еластази в сироватці крові вивчали спектрофотометрично. Статистичну обробку матеріалу проводили за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входять у пакет Microsoft Office Home&Business 2016 (ліцензія X20-34344-01) на персональному комп'ютері Everest у програмі Excel методом варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента. Відмінність показників вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Дисертаційне дослідження Гнатенка Івана Андрійовича виконано на високому методичному рівні з використанням комплексу сучасних методів дослідження. Основні наукові положення і висновки, сформульовані в дисертації, логічно випливають з одержаних результатів, і є достатньо обґрунтованими. Вони відповідають поставленій меті і завданням дослідження.

Наукова новизна результатів дослідження.

Поглиблено наукові дані щодо патогенезу туберкульозу, а саме:

Встановлено активацію протеолітичної системи, а саме збільшення рівня еластази у крові хворих на туберкульоз легень та плеврит туберкульозного генезу, що свідчить за стимуляцію протеолітичної системи при туберкульозному процесі.

Встановлено, що підвищений рівень еластази може бути диференційно-діагностичним маркером туберкульозного плевриту. Так, у хворих на ВДТБ плеври рівень НЕ більший за нормальний показник у 3 рази.

Збільшення активності протеолітичної системи є ознакою активації імунітету, як однієї з його ланок у хворих на легеневий і плевральний туберкульоз, чутливий до антибактеріальної терапії, проявом чого є рівень еластази, який суттєво перевищує нормальний показник ніж у контрольній групі – 75 нмоль/хв•мл. При легеневому туберкульозі рівень НЕ був вищий ніж у контрольній групі у 1,6 разу, а у хворих на туберкульозний плеврит – у 3,4 разу. У той же час при поєднанні легеневого туберкульозу з плевральним

туберкульозом рівень еластази порівняно з контрольною групою був меншим, ніж при плевриті. Найбільш активною протеолітична система була при ізольованому туберкульозі плеври, а легеневий процес цю активність значно зменшує. При ізольованому легеневому туберкульозі активність протеолітичної системи була іще меншою. Резистентність мікобактерій туберкульозу у хворих на мультирезистентний туберкульоз впливала на протеолітичну активність гальмуючим чином у обстежених хворих усіх груп.

У осіб чоловічої статі, хворих на ВДТБ зі збереженою чутливістю МБТ до антибактеріальних препаратів, мало місце збільшення рівня естрадіолу крові до 0,27 нмоль/л, що перевершує норму у 2,5 разу. При МРТБ встановлено збільшення естрадіолу до 0,44 нмоль/л, що перевищує норму у 3,5 разу і свідчить про залучення додаткових резервів організму у боротьбі з туберкульозною інфекцією, оскільки відомо, що естрадіол стимулює імунітет.

У осіб жіночої статі поміж хворих на ВДТБ зі збереженою чутливістю МБТ, мало місце зменшення рівня естрадіолу до 0,2 нмоль, тобто у 2,1 разу, що може бути проявом гальмування захисних сил організму, а при МРТБ було збільшення рівня естрадіолу у 1,4 разу – до 0,6 нмоль/л, і може бути наслідком напруги захисних сил організму з метою подолання туберкульозної інфекції. Отже, зменшення естрадіолу провокує захворювання у осіб чоловічої і жіночої статі. Проте при тяжких формах туберкульозу якими є МРТБ рівень естрадіолу збільшується.

Практичне значення отриманих результатів

Високі цифри рівня не є маркером туберкульозного процесу у легенях і плевральній порожнині, що може застосовуватися при проведенні диференціальної діагностики етіології плеврального випоту.

Визначення рівня еластази та естрадіолу у крові може використовуватися для оцінки перебігу специфічного процесу, а саме його подальшого позитивного чи негативного перебігу.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях, персональний внесок здобувача

Автор провів аналіз даних літератури за вибраною темою дисертації та дослідив її актуальність. Самостійно виконав комплекс діагностичних та лікувальних заходів, проводив та контролював лікувальний процес на всіх його етапах. Здійснив статистичне опрацювання та аналіз отриманих даних, сформулював висновки та практичні рекомендації, підготував матеріали до публікації. У наукових публікаціях дисертант ґрунтовно висвітлив результати дисертаційної роботи.

За матеріалами дисертації опубліковано 12 наукових робіт, серед них 6 статей (у тому числі 1 – у журналі, зареєстрованому у міжнародній наукометричній базі Scopus, 5 – у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України), опубліковано 6 тез доповідей у матеріалах конгресу, з'їзду та науково-практичних конференціях з міжнародною участю. Сукупність усіх публікацій відображає викладені в дисертації результати дослідження, що відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44.

Апробація одержаних результатів

Основні наукові результати роботи доповідалися і представлялися на таких конференціях:

Міжнародній науково-практичній конференції студентів, аспірантів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та практичної медицини» (Суми, 2016 р.); Міжнародній науково-практичній конференції студентів, аспірантів та молодих вчених «Біомедичні перспективи» (Суми, 2019р.), XV Науково-практична всеукраїнська конференція молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» (Запоріжжя 2021р.), XXV

Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (Тернопіль 2021р.).

Структура та зміст дисертації

Матеріали дисертаційної роботи викладено на 159 сторінках друкованого тексту, ілюстровано 33 таблицями, 4 рисунками. Робота складається із вступу, огляду літератури, розділу власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків та списку використаних літературних джерел, який нараховує 190 найменувань.

Дисертаційна робота починається з анотації, списку публікацій за темою дисертації, які написані державною та англійською мовами. В анотації стисло представлені основні результати дослідження із зазначенням наукової новизни та практичного значення.

У вступі дисертаційної роботи автор обґрунтовує актуальність обраної теми дослідження та висвітлює невирішені на сьогоднішній день питання вивчення протеолітичної та ендокринної системи у хворих на різні форми туберкульозу. У розділі визначені мета та завдання дослідження відповідно до предмета та об'єкта дослідження, розкрито методи дослідження, показана наукова новизна отриманих результатів та особистий внесок здобувача, представлені дані про оприлюднення на науково-практичних форумах та публікації матеріалів за темою дисертації.

Розділ «Огляд літератури» складається із 4 підрозділів та підсумку. У яких висвітлює епідеміологічні особливості туберкульозу в Україні, стан протеолітичної та ендокринної систем при захворюванні легень, а також особливості лікування туберкульозу в сучасних умовах. Підсумок огляду літератури визначає напрямок наукового дослідження.

У розділі 2 «Матеріали та методи дослідження» автор дає характеристику використаних методів дослідження та обстеження хворих при виконанні науково-дослідної роботи, докладно і ґрунтовно описує всі використані методики. Дані, отримані у процесі обстеження хворих, оброблялися та

обчислювалися за допомогою ліцензійних програм, які входять в пакет Microsoft Office Professional 2007 (Excel), ліценція Russian Academic OPEN No Level № 43439589. Статистична обробка числових даних проводилася за параметричними й непараметричними методами статистики.

Розділ 3 «Результати власних досліджень» складається із 5 підрозділів. В яких описує дані об'єктивних досліджень. Отримані результати свідчать, що у хворих на туберкульоз, чутливий до антибактеріальної терапії, рівень еластази суттєво перевищував показник у осіб, які не мали на час обстеження. При легеневому туберкульозі рівень HE був вищим у 1,6 разу, а у хворих на туберкульозний плеврит у 3,4 рази, ніж у контрольній групі. У той же час при поєднанні легеневого туберкульозу з плевральним рівень еластази порівняно з контрольною групою був більшим у 2,4 рази. Отже, найбільш активною протеолітична система була при ізольованому туберкульозі плеври, а легеневий процес цю активність значно зменшував. При легеневому туберкульозі активність протеолітичної системи була ще меншою.

У осіб чоловічої статі, хворих на ВДТБ зі збереженою чутливістю МБТ до антибактеріальних препаратів, мало місце збільшення рівня естрадіолу крові до 0,27 нмоль/л, що перевершує норму у 2,5 разу. При МРТБ було збільшення естрадіолу до 0,44 нмоль/л, що перевищує норму у 3,5 разу і свідчить про залучання додаткових резервів організму у боротьбі з туберкульозною інфекцією.

У осіб жіночої статі поміж хворих на ВДТБ зі збереженою чутливістю МБТ, мало місце зменшення рівня естрадіолу до 0,2 нмоль, тобто у 2,1 разу, що може свідчити за гальмування захисних сил організму, а при МРТБ було збільшення рівня естрадіолу у 1,4 разу – до 0,6 нмоль/л, що може свідчити про напругу захисних сил організму з метою подолати туберкульозну інфекцію.

У розділі 4 «Близькі та віддалені результати лікування хворих на легеневий туберкульоз» здобувачем встановлено, що у хворих на ВДТБ усіх трьох груп дослідження, у яких рівень HE був вищим за $110,1 \pm 11,8$ нмоль/хв•мл, а рівень ЕСТР був $0,21 \pm 0,013$ нмоль/л абацилювання наставало у

встановлені протоколом лікування терміни - 60 ліжко-днів. У досліджених хворих усіх трьох груп, у яких рівень не становив $85,3 \pm 10,7$ нмоль/хв•мл, а рівень ЕСТР складав $0,44 \pm 0,05$ нмоль/л і вони мали МРТБ, абацилювання спостерігалось після 240 отриманих доз лікування.

У хворих на чутливий ВДТБ при рівні НЕ більшому за $110,1 \pm 11,8$ нмоль/хв•мл фіброзування ураженої легеневої тканини переважало при завершенні інтенсивної фази лікування, що особливо було помітно у хворих основної та другої групи порівняння. Те ж відмічали і у досліджених хворих, що мали МРТБ, а саме у хворих при рівні не більшим за $85,3 \pm 11,8$ нмоль/хв•мл превалювало ущільнення вогнищ ураження.

У розділі 5 здобувач послідовно проводить інтерпретацію результатів власних досліджень та їх вплив на лікування хворих.

Висновки дисертації закономірно впливають із проведеного дослідження і відображають основні результати виконаної роботи.

Оформлення списку літератури відповідає вимогам МОН.

Необхідно відмітити, що розділи дисертації таблицями та графіками. Написані клінічно грамотно. Методи статистичної обробки отриманих результатів є сучасними і дозволяють з високою вірогідністю оцінити отримані результати досліджень. Розділи закінчуються підсумками.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності

Матеріали дисертації викладено українською мовою, послідовно за формально-логічною структурою з дотриманням наукового стилю написання. Матеріали ілюстровані рисунками й таблицями.

За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації (Протокол перевірки роботи на плагіат системою StrikePlagiatism. Sumy State University від 09.11.2022 р.). Запозичення, виявлені у роботі, оформлені

коректно, і не мають ознак плагіату. Подані до захисту наукові досягнення є власним напрацюванням аспірантом Гнатенком Іваном Андрійовичем.

Відповідність фаху

Дисертаційна робота Гнатенка І.А. за змістом завдань та методів дослідження, які розв'язують конкретні наукові завдання, отриманими результатами, практичною та теоретичною значимістю відповідає спеціальності 222 «Медицина» галузі знань 22 «Охорона здоров'я».

Недоліки дисертації що до їх змісту та оформлення

Принципових недоліків, які стосуються структури, змісту, обсягу оформлення науково-теоретичного та практичного значення дисертації Гнатенка Івана Андрійовича не має, проте є окремі зауваження:

1. У тексті дисертації є поодинокі орфографічні помилки та стилістичні неточності.
2. Висновки дещо переобтяжені текстом і на мою думку їх можна скоротити.

Після ознайомлення з дисертаційною роботою виникли наступні запитання:

1. Які причини різного рівня НЕ при легеновому і плевральному туберкульозі?
2. Чи можна вже на даному етапі коригувати лікування відповідно до Вашої тези щодо патогенезу туберкульозу легень (враховуючи рівень НЕ)?
3. Чи можна застосовувати при лікуванні вже сьогодні естрадіол?

Відповідність фаху.

Дисертаційна робота Гнатенка І.А. за змістом завдань та методів дослідження, які розв'язують конкретні наукові завдання, отриманими результатами, практичною та теоретичною значимістю відповідає спеціальності 222 «Медицина» галузі знань 22 «Охорона здоров'я».

Відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Гнатенка І.А. «Вплив протеолітичної системи (на прикладі еластази) на перебіг різних форм легеневого туберкульозу» є самостійною завершеною науковою роботою, яка виконана на високому науково-методичному рівні. За актуальністю, науково-методичним рівнем, науковою новизною, достовірністю та обґрунтованістю отриманих результатів, практичним значенням, дисертаційна робота повністю відповідає вимогам п. 10, 11 «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44, а дисертант заслуговує присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Рецензент:

К.мед.н., доцент кафедри хірургії,
травматології, ортопедії та фізизіатрії

О. В. Кравець

