

## **ВІДГУК**

офіційного опонента, доктора медичних наук, професорки, завідувачки кафедри фтизіатрії та пульмонології Харківського національного медичного університету Шевченко Ольги Станіславни на дисертаційну роботу Гнатенка Івана Андрійовича на тему «Вплив протеолітичної системи (на прикладі еластази) на перебіг різних форм легеневого туберкульозу», поданої на здобуття наукового ступеня доктора філософії галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

### **Актуальність теми дисертації**

Незважаючи на важливі досягнення в розумінні патофізіологічних механізмів розвитку та прогресування туберкульозу, наявності нових, досить ефективних стратегій лікування, за соціально-медичним значенням ця патологія залишається однією з актуальніших проблем сучасності. На сьогодні смертність від цієї інфекції перевершує таку від усіх інших інфекційних захворювань. Особливостями туберкульозу в Україні залишається наше геополітичне розташування, при якому шляхи в усі кінці світу проходять через нашу країну. Зростаючий рівень безробітності, економічні негаразди, кількість людей, які опинилися в складних життєвих ситуаціях, міграція є тим тлом, яке сприяє інфікуванню населення і, безперечно, відображається на рівні захворюваності, яка залишається на високих цифрах. Тривожним є той факт, що поміж вперше виявлених хворих превалюють особи з поширеними легневими процесами і деструктивними змінами, що зумовлює смертність поміж цих осіб протягом першого року до 30 %. Надбана резистентність мікобактерій туберкульозу не сприяє покращенню ситуації. В Україні щорічно виявляється близько 18 тисяч захворівших, а досягти 85 % їхнього вилікування, що є завданням ВООЗ не вдається. Більше того, Україна входить в топ 20 країн з найбільшим розповсюдженням мультирезистентного туберкульозу в світі та залишається лідером по захворюваності у Європі. Ефективність лікування цього контингенту хворих не перевершує 45–47 %, отже, зменшити ємність джерела інфекції не вдається. Більше того, за даними ВООЗ в Україні щорічно залишається не виявленими 25 % хворих.

Доведено, що рання діагностика та своєчасне призначення ефективної схеми протитуберкульозної терапії можуть покращити ситуацію. Але на сьогодні ми зустрічаємося з досить частою відсутністю бактеріовиділення у активних хворих і неможливістю підтвердити туберкульоз бактеріологічними методами, навіть ПЛР тестом. Тому вивчення нових біохімічних маркерів активності туберкульозного процесу, дозволить покращити виявлення патології.

Одним з напрямків пошуку нових діагностичних та прогностичних показників є вивчення динаміки протеолітичної та ендокринної системи при різних формах легеневого туберкульозу, особливо з залученням плеври. Саме вирішенню цього питання й присвячена тема дисертаційного дослідження Івана Андрійовича Гнатенка. Таким чином, обрана тема дослідження присвячена актуальному питанню фтизіатрії, а саме підвищенню рівня ранньої діагностики та прогнозуванню ефективності протитуберкульозної терапії.

### **Оцінка наукового рівня дисертації та наукових публікацій здобувача**

Дисертаційна робота Гнатенка Івана Андрійовича виконана на достатньо високому науковому рівні у межах наукового напрямку дослідження Сумського державного університету «Особливості діагностики і лікування туберкульозу легень, плеври, кісток та черевних органів в умовах епідемії» (державна реєстрація №0115U007130).

За темою дисертаційного дослідження здобувач провів глибокий аналіз вітчизняних і міжнародних літературних джерел, визначив його мету і завдання, які сприяють його досягненню; розробив чіткий дизайн дослідження та методологію, провів достатню кількість клінічних спостережень (127), які забезпечили достовірність статистичної обробки; забезпечив організацію та проведення лабораторно-інструментального обстеження; виконав статистичну обробку отриманих результатів та їх

аналіз; сформулював основні наукові положення, що винесені до захисту, обґрунтував та сформував висновки та практичні рекомендації.

Результати, що були отримані в ході дослідження порівняні із вже існуючими даними з питання, що вивчалися і висвітлені у наукових журналах, що відповідають вимогам 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. Усього здобувач має 12 наукових праць.

**Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних  
результатів виконаних здобувачем досліджень, повнота викладу в  
опублікованих працях**

Наукова новизна представлених здобувачем результатів полягає у тому, що на підставі глибокого аналізу даних катамнезу та вихідних показників нейтрофільної еластази встановлено, що туберкульозний плеврит супроводжується найбільшим, більше ніж в 3 рази, підвищенням рівня еластази і може бути використаний в якості диференційно-діагностичного маркеру легеневого та позалегеневого туберкульозу та іншими причинами накопичення рідини.

Доведена значущість в діагностиці чутливого та мультирезистентного туберкульозу визначення рівня естрадіолу, який значно, в 3,5 рази підвищувався при МРТБ.

Встановлено, що активація протеолітичної та ендокринної системи при чутливому ВДТБ має вірогідний прямий взаємозв'язок при кореляційному аналізі на відміну від випадків МРТБ, що свідчить про більш збалансовану імунну відповідь.

Здобувач встановив, що динаміка рентгенологічних змін наприкінці інтенсивної фази терапії залежала від початкового рівня нейтрофільної еластази, чим вище рівень, тим кращій ефект протитуберкульозної терапії за рентгенологічними маркерами. При цьому рівні нейтрофільної еластази

нижчі за  $110,1 \pm 11,8$  нмоль/хв\*мл асоціювались з хронізацією процесу в плевральній порожнині і потребувало оперативного втручання.

Визначено сукупність клініко-інструментальних і лабораторних ознак, що відіграють провідну роль у прогнозуванні перебігу легеневого та поза легеневого туберкульозу.

В опублікованих працях викладено у повному обсязі всі результати, що були отримані під час дослідження. Оpubліковано 5 статей у виданнях, рекомендованих МОН України та 1 – у виданнях, індексованих у наукометричних базах Scopus та Web of Science. Отримані результати здобувач також оприлюднив на 6 наукових форумах різних рівнів у вигляді доповідей і публікацій тез.

Таким чином, можливо дійти висновку, що зміст публікацій повністю відображає отримані результати дослідження та досягнення його мети.

#### **Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації**

Результати, наукові положення, висновки і рекомендації, що були сформульовані здобувачем в ході виконання наукового дослідження ґрунтуються на достатньому об'ємі клінічних спостережень (127 пацієнта), а їх підґрунтям є адекватні сучасні методи статистичного аналізу, що базуються на принципах доказової медицини.

Здобувач чітко визначив критерії включення та виключення пацієнтів із дослідження, що безумовно сприяло достовірності отриманих результатів. Для досягнення мети та реалізації поставлених завдань здобувачем використано комплекс сучасних високоінформативних методів обстеження.

Тому варто зазначити, що отримані результати, наукові положення, висновки та результати, що сформовані у дисертації мають достатній рівень достовірності та є науково обґрунтованими.

#### **Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності**

Аналіз виконання, поставленого наукового завдання встановив, що здобувачем належним чином обрано методологію дослідження, здійснено обстеження і спостереження за достатньою кількістю пацієнтів, проаналізовано отримані результати на підставі даних сучасних методів статистичної обробки та сформовано висновки. Згідно зазначених завдань дослідження здобувач провів збір скарг, аналіз анамнезу захворювання та життя хворих, ретроспективний аналіз медичної документації, променеві та функціональні дослідження, маркери ендогенної інтоксикації, протеолітичної системи та естрадіолу. Дані заходи були проведені на високому науковому рівні, що свідчить про вільне володіння здобувачем методологією наукової діяльності. Результати, які були отримані в повному обсязі опубліковані у провідних виданнях після рецензії фахівцями цих видань.

#### **Теоретичне і практичне значення результатів дослідження**

Наукова робота має суттєве теоретичне значення, адже доповнює існуючі дані про особливості клініко-інструментальних і лабораторних ознак, що відіграють провідну роль у прогнозуванні перебігу туберкульозу з наявністю чи відсутністю ураження плеври.

Результати дослідження мають вагомим практичне значення для сучасної фтизіатрії. А саме, здобувач довів практичну значущість динамічного спостереження за рівнями нейтрофільної еластази та естрадіолу наприкінці інтенсивної фази лікування.

Обґрунтовано важливість оцінки індивідуального ризику виникнення несприятливого перебігу туберкульозу легень, плеври та сполученого варіанту за рівнями нейтрофільної еластази. Запропонована оригінальна методика обстеження, що дозволяє визначити об'єм лікувально-реабілітаційних заходів та провести оцінку їх ефективності в майбутньому.

#### **Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому**

Дисертаційна робота викладена на 159 сторінках друкованого тексту, побудована за традиційно структурою, яка відповідає вимогам стандартів для оформлення результатів наукових досліджень і складається з вступу, огляду

літератури, опису матеріалу і методів дослідження, 2 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій. Перелік використаної літератури містить 190 джерел, з яких 58 – кирилицею та 132 – латиницею. Робота проілюстрована 4 рисунками та 33 таблицями. Перелік умовних скорочень містить транслітерацію усіх скорочень, які в подальшому зустрічаються в тексті роботи, що суттєво спрощує її сприйняття.

У «Вступі» наведені дані, які висвітлюють актуальність питання, яке вирішується здобувачем, надано зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами; сформульовані мета роботи, завдання дослідження, які здобувач вирішував для досягнення мети. Визначені об'єкт і предмет дослідження, перераховані методи дослідження; наукова новизна та практичне значення роботи.

У першому розділі, який присвячено огляду літературних джерел з обраної теми дослідження представлено глибокий аналіз сучасних уявлень про клініко-патогенетичні та діагностичні особливості перебігу туберкульозу. Наведені основні етіологічні чинники та патофізіологічні механізми формування випоту в плевральну порожнину, наведені відомі маркери діагностики та прогнозування перебігу чутливого та мультирезистентного туберкульозу, роль інструментальних та біохімічних методів у діагностиці патології. Здобувач надає обґрунтування актуальності обраної теми та необхідність проведення наукового дослідження в цьому напрямку.

У другому розділі, який присвячено матеріалам і методам дослідження, що були використанні у ході виконання роботи, наведено принципи формування груп спостереження, критеріїв включення та виключення, обрані методики клініко-анамнестичного, біохімічного, інструментального дослідження і статистичного аналізу. Надані методи статистичного опрацювання даних, які були отримані в ході виконання роботи. Суттєвих зауважень до розділу немає.

У третьому розділі дисертаційної роботи висвітлена клінічна характеристика пацієнтів в групах дослідження з глибоким аналізом даних анамнезу життя і хвороби: соціальний статус, фактори ризику, шкідливі звички, супутні захворювання, результати клінічних та функціональних методів дослідження. Надана характеристика стану протеолітичної та ендокринної системи в залежності від статі пацієнтів, клінічної форми туберкульозу, наявності чи відсутності стійкості до протитуберкульозних препаратів.

У четвертому розділі наведено результати лікування в залежності від рівня активації протеолітичної системи та рівня естрадіолу. Проведений аналіз в групах наприкінці інтенсивної стадії з виділенням ранніх маркерів ефективного лікування по граничним рівням еластази та естрадіолу. За результатами аналізу динаміки рентгенологічних змін в системі E-tbmanager, здобувачем виділені граничні рівні еластази, які супроводжують позитивний перебіг туберкульозу.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» здобувач надає ретельний аналіз результатів, що були отримані в ході виконання дослідження із посиланням на достатню кількість вітчизняних та закордонних наукових джерел за темою роботи. Виклад власних думок є лаконічним, послідовним та науково обґрунтованим.

Відповіді на поставлені завдання дослідження чітко сформовані у висновках, які базуються на цифрових даних, є обґрунтованими і відображають результати, які були отримані в ході проведеного дослідження.

Практичні рекомендації сформульовано з урахуванням отриманих даних та можуть бути використаними з метою раннього прогнозування перебігу туберкульозу.

### **Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці**

Ураховуючи, що результати дисертаційного дослідження мають суттєве теоретичне та практичне значення, вони, безсумнівно, можуть бути

використані у навчальному процесі кафедр фтизіатрії, хірургії і сімейної медицини, а також у практичній діяльності лікарів-фтизіатрів, сімейних лікарів та хірургів.

### **Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності**

Робота виконана із дотриманням вимог і основних положень біоетики та академічної доброчесності. Результати перевірки за допомогою антиплагіатної інтернет-системи «StrikePlagiarism.com» встановлено, що текст роботи є оригінальним. Ознак плагіату, самоплагіату, фабрикування, фальсифікування даних не виявлено. Усі цитати мають посилання на відповідне джерело, коректно позначені та належним чином відображені у списку використаної літератури. Аналіз наукових публікацій здобувача ознак порушень академічної доброчесності також не виявив.

### **Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам**

Зауважень принципового характеру до змісту та оформлення дисертації немає. Робота написана з дотриманням принципів наукового стилю. Проте, у тексті зустрічаються стилістичні та граматичні помилки, друкарські описки. Вважаю, що для кращого сприйняття, деякі таблиці варто було б представити у вигляді рисунків. У роботі трапляється декілька повторів, що можна вважати недоліком роботи, хоча вони «розкидані» у різних підрозділах і на думку автора є доречними. Отже, їх можна вибачити.

У якості наукової дискусії хотілося б отримати відповіді на наступні запитання:

1. Чим було обумовлено вибір саме визначення рівня нейтрофільної еластази у хворих на туберкульоз?
2. Чому саме естрадіол Ви вибрали для своїх досліджень?
3. Які Ви бачите перспективи Ваших досліджень при вивченні туберкульозу взагалі?

Таким чином, дисертаційна робота Гнатенка Івана Андрійовича на тему «Вплив протеолітичної системи (на прикладі еластази) на перебіг різних форм легеневого туберкульозу» є завершеною самостійною науковою



роботою, у якій обґрунтовано і сформульовано положення, що дозволяють підвищити рівень ранньої діагностики та прогнозування перебігу туберкульозу легень.

За науково-методичним рівнем, обсягом проведених досліджень, науковою новизною та практичною значущістю дисертаційна робота Гнатенка Івана Андрійовича відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінетів міністрів України № 44 від 12 січня 2022 року та Вимогам до оформлення дисертації, затвердженими наказом МОН України №40 від 12.01.2017, а дисертант заслуговує присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

**Офіційний опонент**  
Завідувачка кафедри  
фтизіатрії та пульмонології  
Харківського національного  
медичного університету,  
д. мед. н., професорка



О. С. Шевченко