

ВІДГУК

професора закладу вищої освіти кафедри внутрішньої медицини №3 з фтизіатрією Полтавського державного медичного університету, МОЗ України Ярешка Анатолія Григоровича про наукову новизну, теоретичне та практичне значення дисертаційної роботи 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»

1 Актуальність теми дисертації

За останні роки показники захворюваності та смертності від туберкульозу поміж дорослого та дитячого населення дещо зменшилися. Так, на 100 тис. населення у 2019 році захворюваність становила 49,2. Разом з цим потрібно мати на увазі, що наведені цифри не враховують статистичні дані з тимчасово окупованих територій, а вони були завжди найбільш високими у Донецькій та Луганській областях. До цих пір залишаються високими показники захворюваності на деструктивні та бактеріальні форми туберкульозу. Свідченням несприятливого перебігу цієї інфекції залишаються смертність хворих до 1 року спостереження (8,8 на 100 тис. населення), захворюваність на туберкульоз контактних осіб (20,2 на 1000 контактних осіб), збільшення показників захворюваності на резистентні форми туберкульозу (9,8 на 100 тис. населення). Особливо турбує, захворюваність на МРТБ за яким Україна вийшла на перше місце у Європі. За даними ВООЗ в Україні щорічно недовиявляється 25% хворих на туберкульоз. З іншого боку, залишається чимало невизначених питань, які стосуються патогенезу туберкульозу. Цей чинник безперечно впливає на ефективність лікування цієї особливо небезпечної інфекції, а відтак і на епідемічну ситуацію. Незважаючи на певні зусилля закладів охорони здоров'я і деякі успіхи у боротьбі з туберкульозом, в Україні продовжує залишатися складна епідемічна ситуація, що не дозволяє подолати епідемію туберкульозу. У низці задач, що постали перед сучасною фтизіатрією є підвищення ефективності лікування хворих на туберкульоз легень, що має не лише клінічне, але й протиепідемічне значення. Особливо турбує низька ефективність лікування хворих на МРТБ, яка не сприяє досягненню 85% виліковування цих хворих. На теренах нашої держави перевершити рівень виліковування цього контингенту за 45 %–47 % не вдається. Перелічене визначає актуальність проблеми у суто практичній площині. Відомо, що особи жіночої статі хворіють на туберкульоз у 10–15 разів менш часто, ніж особи чоловічої статі, що спонукає до вивчення

ендокринної системи за рівнем естрадіолу. Складнощі патогенезу легеневого туберкульозу наводять на думку щодо особливої ролі протеолітичної системи у перебігу захворювання, у зв'язку з цим виникає нагальна потреба вивчення протеолітичної системи у хворих на різні форми туберкульозу і стан, що доповнює актуальність проблеми в теоретичній площині.

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

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). Тема дисертації затверджена Вченою радою Сумського державного університету 14 грудня 2017 року (витяг із протоколу засідання №4)

3 Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, повнота викладення в опублікованих працях

Дисертація присвячена вивченню впливу рівня нейтрофільної еластази та естрадіолу на перебіг різних форм туберкульозу залежно від чутливості виявленого збудника, особливо на тлі МРТБ. При дослідженні вивчили 127 осіб, хворих на різні форми туберкульозу легень, які були розподілені на 3 групи. В основну групу увійшло 66 хворих, у 42 (63,6 %) з яких встановлено ВДТБ легень зі збереженою чутливістю до препаратів першого ряду та 24 (36,4 %) хворих на МРТБ.

У першій групі порівняння було 29 (22,8 %) з вперше діагностованим туберкульозом плеври.

Між досліджених другої групи порівняння (32 – 25,2 %) було 19 (59,4 %) хворих зі збереженою чутливістю до антибактеріальних препаратів і 13 (40,6 %) хворих на МРТ. Обстеження хворих проводилося за загальноприйнятими клінічними методами дослідження, які включали збір анамнезу, огляд пацієнта, променеві дослідження (оглядова рентгенографія ОГК в прямій та боковій проекціях, комп'ютерна томографія легень, УЗД), бактеріологічні (мікроскопічні та культуральні методи визначення мікобактерій туберкульозу у мокротинні та чутливості мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів, імунологічні, лабораторні (загальний та біохімічний аналіз крові, загальний аналіз сечі). Спеціальні методи дослідження включали визначення стану протеолітичної системи проводили шляхом визначення активності нейтрофільної еластази.

Дослідження стану ендокринної системи проводили шляхом визначення активності естрадіолу. Статистичні (параметричні та непараметричні методи варіаційної статистики із застосуванням t-критерію Стьюдента-Фішера). Встановлено, що збільшення рівня еластази у крові хворих на туберкульоз легень та плеврит туберкульозного генезу, свідчить про стимуляцію протеолітичної системи при туберкульозному процесі. При цьому виявлено, підвищений рівень еластази може бути диференційно-діагностичним маркером туберкульозного плевриту. Разом з тим, не виключено, що збільшення активності протеолітичної системи є ознакою активації імунітету, як однієї з ланок, у хворих на легеневий і плевральний туберкульоз, чутливий до антибактеріальної терапії. Встановлено, що рівень еластази у таких хворих суттєво перевищував нормальний показник у осіб, які не мали на час обстеження і у минулому захворювань легень і плеври (контрольна група – 75 нмоль/хв•мл). При легеновому туберкульозі рівень HE був вищим у 1,6 рази, а у хворих на туберкульозний плеврит - у 3,4 рази, ніж у контрольній групі. У той же час при поєднанні легеневого туберкульозу з плевральним туберкульозом рівень еластази порівняно з контрольною групою був дещо меншим і перевищував його у 2,4 рази. Отже, найбільш активною протеолітична система була при ізольованому туберкульозі плеври, а легеневий процес цю активність значно «гальмував». При ізольованому легеновому туберкульозі активність протеолітичної системи була ще 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 рази. При МРТБ встановлено збільшення естрадіолу до 0,44 нмоль/л, що перевищує норму у 3,5 рази 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 свідчити про гальмування захисних сил організму, а при МРТБ було збільшення рівня естрадіолу у 1,4 рази – до 0,6 нмоль/л, що є наслідком напруги захисних сил організму з метою подолання туберкульозної інфекції. На думку дисертанта, зменшення естрадіолу провокує захворювання у осіб чоловічої і жіночої статі. Проте при тяжких формах туберкульозу якими є МРТБ рівень естрадіолу збільшується. Наведені дані поглиблюють розуміння патогенезу легеневого туберкульозу. Результати дослідження демонструють,

що високі цифри рівня нейтрофільної еластази (більше 75,0 нмоль\хв*мл) є маркером туберкульозного процесу у легенях і плевральній порожнині, що може застосовуватися при проведенні диференціальної діагностики етіології плеврального випоту. Низький рівень еластази та естрадіолу може бути прогностичним критерієм, щодо трансформації чутливого туберкульозу легень у резистентні його форми. Високі цифри нейтрофільної еластази і естрадіолу можуть бути маркерами резистентності мікобактерій туберкульозу ще до отримання результатів бактеріологічних досліджень. Визначення рівня еластази та естрадіолу у крові може використовуватися для оцінки перебігу специфічного процесу, а саме його подальшого позитивного чи негативного перебігу.

4 Наукова новизна результатів дослідження

Поглиблено наукові дані щодо патогенезу туберкульозу, а саме: 1) активація протеолітичної системи із збільшення рівня еластази в крові хворих на туберкульоз легень та плеврит туберкульозного генезу, що свідчить про стимуляцію протеолітичної системи при туберкульозному процесі; 2) 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; 3) збільшення активності протеолітичної системи є ознакою активації імунітету, як однієї з його ланок у хворих на легеневий і плевральний туберкульоз, чутливий до антибактеріальної терапії. При легеновому туберкульозі рівень НЕ вищий ніж у контрольній групі у 1,6 рази, а у хворих на туберкульозний плеврит– у 3,4 рази. 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 легеновому туберкульозі активність протеолітичної системи була ще 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.

5 Теоретичне та прикладне значення результатів дослідження розширює розуміння патогенезу різних форм туберкульозу, що у прикладному плані може дати лікарям ключі до активації лікування туберкульозу.

6 Оцінка змісту дисертації її завершеності в цілому

Дисертаційна робота Гнатенка І.А. присвячена актуальній проблемі медицини. Вона правильно та логічно структурована, містить чітко аргументовані наукові положення та висновки, що свідчить про її достатньо високий науково-практичний рівень. Дисертація викладена на 154 сторінках друкованого тексту і складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу, який характеризує матеріал та основні методи досліджень, розділу власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, списку опрацьованих та цитованих джерел літератури (190 першоджерел, з яких – 58 кирилицею та 132 – латиницею). Дисертація ілюстрована 4 рисунками, 33 таблицями.

В анотації відображені основні, найбільш суттєві результати роботи та наведено перелік публікацій здобувача за темою дисертації. У вступі обґрунтована актуальність теми дослідження, стан проблеми в Україні та світі на сучасному етапі, сформовано мету та завдання дослідження, визначено об'єкт та предмет дослідження дисертаційної роботи, основні методи дослідження. Метою дослідження вказано вивчення стану протеолітичної системи на прикладі нейтрофільної еластази та рівень естрогенів (естрадіолу) у хворих на різні форми туберкульозу та уточнити вплив цих показників на перебіг туберкульозного процесу та ефективність лікувального процесу. Дисертантом визначено наукову новизну, практичне значення отриманих результатів, вказано особистий внесок здобувача у проведеній дисертаційній роботі.

У першому розділі «Огляд літератури» проведений огляд проблеми туберкульозу, яка залишається актуальною в усьому світі, так і в Україні, оскільки, незважаючи на всі зусилля уряду і органів охорони здоров'я утамувати епідемію туберкульозу не вдається.

Питання протидії ТБ в Україні є одним з пріоритетних напрямів державної політики у сфері охорони здоров'я і соціального розвитку та предметом міжнародних зобов'язань. Уряд схвалив Концепцію Загальнодержавної цільової соціальної програми протидії захворюванню на ТБ на 2018–2021 роки (розпорядження від 27 грудня 2017 р. № 1011-р), метою якої є стабілізація рівня захворюваності, зменшення рівня смертності та підвищення ефективності лікування. Отже, незважаючи на розглянуті можливості хіміотерапії та впровадження нових лікарських засобів, досягти бажаного результату в повному обсязі не вдається. Не виключено, що недостатня ефективність антибактеріальної терапії та збільшення кількості побічних реакцій на неї, пов'язані з деякими ланками патогенезу туберкульозу легень. На думку дисертанта такими можуть бути зміни протеолітичної системи і ендокринної. А саме коливання рівня нейтрофільної еластази та можливий її вплив на перебіг легеневого туберкульозу. Це стосується і кількісних змін рівня естрадіолу.

У другому розділі «Матеріали та методи дослідження» дисертант надає детальну характеристику клінічного матеріалу та проведеного дизайну наукового дослідження. Досить детально проаналізований розподіл хворих за віком, статтю, мешканням, тривалістю захворювання. При вивченні анамнезу хвороби і життя дисертант звернув увагу на те, що переважна більшість обстежених хворих мала різноманітні шкідливі звички. Поміж останніх переважали паління, зловживання алкоголем, вживання наркотичних засобів (перебування на замісній підтримувальній терапії (ЗПТ)).

Оскільки нейтрофіли, які вважаються ефекторами та модуляторами гострої фази запалення, їхньому вивченню нейтрофільної еластази дисертант надавав особливого значення. Окрім вивчення її кількості з огляду на мету та завдання роботи, проводили вивчення стану протеолітичної системи (за рівнями еластази) визначали її активність при різних фазах туберкульозного процесу. Вивчення еластази проводили спектрофотометричним методом. Враховуючи значну різницю у захворюваності на туберкульоз осіб чоловічої і жіночої статі автор провів вивчення гормонального стану у обстежених хворих на прикладі жіночих статевих гормонів, а саме естрадіолу. У процесі дослідження естрадіолу дисертант використовував принцип ІФА.

Третій розділ «Результати власних досліджень» присвячено висвітленню результатів об'єктивних досліджень. Встановлено, що протеолітична система при ізольованому туберкульозі плеври завжди була активована, а легеневий процес цю активність значно зменшував. При легеневому туберкульозі активність протеолітичної системи була іще меншою. Резистентність мікобактерій туберкульозу у хворих на

мультирезистентний туберкульоз впливала на протеолітичну активність активуючим чином.

У четвертому розділі «Близькі і віддалені результати лікування» порівнюються та узагальнюються отримані результати між групами досліджених. Близькі результати лікування хворих на туберкульоз легень встановлювались шляхом аналізу виписних епікризів зі стаціонарної карти, порівнюючи наслідки залежно від рівня нейтрофільної еластази, та враховуючи динаміку лікувального процесу. Дисертант порівняв скарги хворих на початку лікування у стаціонарі та при завершенні ІФ лікування.

У п'ятому розділі «Аналіз та обговорення отриманих результатів» проведено аналіз та порівняння отриманих результатів, наведене теоретичне узагальнення та нове теоретичне вирішення актуальної задачі фтизіатрії – вплив протеолітичної системи (на прикладі нейтрофільної еластази) та ендокринної системи на різні форми легеневого туберкульозу.

Висновки та рекомендації у відповідних розділах ґрунтуються на отриманих даних та узагальненні результатів і відповідають поставленій меті та вирішують поставлені завдання дисертаційного дослідження.

Підсумковуючи викладене, вважаю, що представлена дисертація Гнатенка І.А. побудована за класичною схемою, зміст і структурні розділи дисертації відповідають чинним вимогам до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії. Матеріали дисертації викладені логічно, обґрунтовано, згідно з отриманими результатами проведених досліджень. В цілому, дисертація є завершеною науковою працею.

7 Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці

Результати наукового дослідження Гнатенка Івана Андрійовича, які представлені в дисертації та наукових публікаціях слід рекомендувати до широкого використання у науковій та навчальній роботі клінічних кафедр вищих медичних навчальних закладів України та у практичній діяльності закладів охорони здоров'я, а саме в роботі фтизіатричних відділень та кабінетах амбулаторно-поліклінічних закладів, які надають допомогу хворим на з туберкульоз легень.

Теоретичні положення дисертаційного дослідження впроваджені у навчальний процес на кафедрі хірургії, травматології і ортопедії та фтизіатрії, а також на кафедрі акушерства, гінекології та планування сім'ї Сумського державного університету. Практичні висновки праці втілені у роботу Сумського, Полтавського та Тернопільського фтизіопульмонологічних центрів.

8 Відсутність (наявність) текстових запозичень та порушень академічної доброчесності

Матеріали дисертації викладено українською мовою, послідовно за формально-логічною структурою з дотриманням наукового стилю написання. За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації. Запозичення, виявлені у роботі, оформлені коректно, і не мають ознак плагіату. Подані до захисту наукові досягнення є власним напрацюванням аспіранта Гнатенка І.А.

9 Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача

Принципових зауважень що до суті дисертаційного дослідження немає. Мають місце поодинокі непринципові помилки які не впливають на зміст та результати досліджень.

Недоліки: доцільно краще структурувати дисертацію за змістом викладеного матеріалу, виокремивши результати досліджень, у тексті дисертації є окремі стилістичні неточності.

Після ознайомлення з роботою виникли декілька запитань:

1. Яка доступність проведення застосованих методів дослідження у Вашому регіоні та їхня вартість?
2. Де були впроваджені результати Вашого дослідження на практиці?
3. Чим Ви можете пояснити те, що за наявності ізольованого плеврального ураження (без легеневого процесу) рівень нейтрофільної еластази був найвищим?

10 Висновки про відповідність дисертації встановленим вимогам

На підставі проведеного аналізу дисертаційної роботи Гнатенка Івана Андрійовича на тему «Вплив протеолітичної системи (на прикладі еластази) на перебіг різних форм легеневого туберкульозу», що представлена на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» вважаю, що робота є сучасною та достатньо актуальною, містить нові науково обґрунтовані результати досліджень проведених здобувачем особисто та є завершеною науковою працею. За основними змістовними ознаками, актуальністю, науковою новизною та обґрунтованістю основних положень, висновків і рекомендацій, теоретичним і практичним значенням дисертаційна робота Гнатенка І.А. відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії, що є підставою для позитивного рішення разової спеціалізованої вченої ради Сумського

державного університету на підставі Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022р. №44, а дисертант заслуговує присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент

професор закладу вищої освіти
кафедри внутрішньої
медицини №3 з фтизіатрією
Полтавського державного
медичного університету, МОЗ України,
д. мед. н., професор



А. Г. Ярешко

Підпис засвідчую:
Вчений секретар
Полтавського державного
медичного університету,
к.б.н., доцент



В.Л. Філатова