

ВІДГУК

офіційного опонента, завідувача кафедри хірургії, травматології, ортопедії та фтизіатрії Сумського державного університету МОЗ України, доктора медичних наук, професора Дужого Ігора Дмитровича на дисертаційну роботу Швець Ольги Миколаївни «Оптимізація лікування хворих на чутливий та хіміорезистентний туберкульоз легенів шляхом вивчення динаміки показників вуглеводного та ліпідного обмінів», яка подана до спеціалізованої вченої ради ДФ 64.600.015 у Харківському національному медичному університеті МОЗ України для захисту на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD) за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Фтизіатрія».

Актуальність теми. Метаболічні захворювання, зокрема, цукровий діабет є визнаним фактором ризику туберкульозу (ТБ). Водночас, існує думка, що ТБ теж може викликати порушення вуглеводного обміну у вигляді предіабету та бути провокуючим фактором цукрового діабету. Однією з причин розвитку метаболічних порушень у хворих на ТБ може бути полігіповітаміноз, а саме дефіцит вітамінів В1 та В12. Так, нестача вітаміну В12 негативно впливає на засвоєння вуглеводнів за рахунок пригнічення процесів гліколізу, а дефіцит коферменту вітаміну В1 (кокарбоксилази) призводить до порушення декарбоксилювання піровиноградної кислоти, наростання її концентрації у крові, та формування виражених функціональних порушень нервової системи у хворих. ТБ легень супроводжується глибокими змінами ліпідного обміну, які набувають роль самостійних чинників та негативно впливають на перебіг і результат захворювання. Метаболічні порушення ліпідного спектру крові у хворих на ТБ легень мають атерогенний характер та сприяють формуванню атеросклеротичних змін, які погіршують кровопостачання всіх життєво важливих органів та створюють передумови для порушень мікроциркуляції та мікротромбоутворення.

Особливістю сучасного ТБ є його несприятливий патоморфоз: погіршення клінічної структури, збільшення кількості поширених і

деструктивних форм легеневого туберкульозу; збільшення питомої ваги ТБ у поєднанні з факторами ризику; підвищення частоти медикаментозно-стійкого ТБ і, зокрема, мультирезистентних форм; низька ефективність лікування хворих.

Відомо, що одним з найефективніших шляхів зменшення тягаря ТБ та подолання його епідемії є хіміотерапія. Арсенал медикаментозних засобів, що застосовуються у фтизіатрії, останніми роками доповнився новими антибактеріальними препаратами широкого спектру дії, які повинні підвищити ефективність лікування хворих. Однак, встановлено, що етіотропні препарати одночасно є антиметаболітами та ксенобіотиками для макроорганізму, а отже, здатні негативно впливати на процеси його життєдіяльності, які вже й без того є функціонально порушеними у зв'язку з наявною туберкульозною інтоксикацією. Клінічно це проявляється побічними реакціями на вживання антимікобактеріальних препаратів, відсутністю позитивної дії на вживання цих препаратів, недосягненням бажаної ефективності. Метаболічні порушення, які виникають у хворих на ТБ внаслідок застосування етіотропної поліхіміотерапії, безумовно, потребують додаткового призначення препаратів патогенетичної дії. Тому для раціонального проведення поліхіміотерапії хворим на ТБ необхідно знати не лише етіотропний, а й органотропний вплив ПТП, що застосовуються, з метою попередження та вчасної корекції можливих метаболічних змін.

Таким чином, актуальність даного дослідження заключається у вивченні порушень вуглеводного, ліпідного обмінів та рівня вітамінів В1 та В12 у хворих на туберкульоз легень, та дослідженні впливу різних схем протитуберкульозної терапії на різноманітні метаболічні порушення.

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.

Оцінка змісту і оформлення роботи. Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, 8 розділів власних спостережень, обговорення результатів, висновків і практичних рекомендацій, списку джерел літератури, який налічує 194 наукові публікації, у тому числі англомовних – 174. Дисертацію ілюстровано 35 таблицями та 28 рисунками.

Дисертація побудована за загальноприйнятим планом. У вступі чітко обґрунтована необхідність проведення даного дослідження, конкретно сформульовані мета і завдання, визначена їх практична спрямованість.

У розділі огляд літератури досить лаконічно представлені сучасні наукові дані стосовно основних напрямків дисертаційного дослідження.

В підрозділі 1 «Огляду літератури» наведено сучасні дані про двонаправлений зв'язок між туберкульозом та порушенням вуглеводного обміну у хворих, висвітлено погляди авторів на механізми розвитку гіперглікемії та інсулінорезистентності у хворих на інфекційні захворювання.

Підрозділ 2 огляду літератури присвячений висвітленню питання розвитку порушень ліпідного обміну у хворих на туберкульоз.

Підрозділ 3 відображає дані літератури про вітамінний статус хворих на туберкульоз, зокрема, наводяться сучасні літературні дані про роль вітамінів В1 та В12 у метаболічних процесах.

У підрозділі 4 огляду літератури висвітлено дані про розвиток метаболічних порушень на тлі лікування антимікобактеріальними препаратами.

У розділі 2 «Матеріал і методи дослідження» авторка висвітлює наукові методики, використані у роботі, та дає детальну характеристику обстежених клінічних груп хворих. Наведена детальна клінічна характеристика основної та групи порівняння. Представлені основні методи дослідження та лікувальна тактика у обстежених відповідають протоколам надання медичної допомоги цього контингенту хворих.

У розділах власних спостережень (розділи 3-7) дисертанткою на фактичному матеріалі переконливо доведено, що у хворих на ТБ легень ще до початку лікування мають місце порушення показників вуглеводного, ліпідного обмінів та дефіцит вітамінів В1, В12, а глибина цих порушень залежить від тяжкості клінічного перебігу захворювання. Авторкою доведено, що застосування антимікобактеріальних препаратів I та II ряду по-різному впливають на динаміку метаболічних показників, що вивчалися.

У розділі «Узагальнення результатів дослідження» авторка узагальнює результати власних спостережень та співвідносить їх з даними літератури, аргументує зроблені висновки.

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

Дисертаційна робота Швець О.М. виконана в Харківському національному медичному університеті (науковий керівник - д.мед.н., проф. Шевченко О.С.) є закінченою самостійною науково-дослідною працею, в якій на основі проведених автором досліджень було вивчено вплив антимікобактеріальних препаратів на показники вуглеводного, ліпідного обмінів та динаміку вітамінів В1, В12. Теоретично і практично обґрунтована доцільність застосування патогенетичної терапії для покращення перебігу захворювання та підвищення ефективності лікування, хворим на туберкульоз легень, які мають індекс інсулінорезистентності понад 2,7.

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

Наукова новизна одержаних результатів. У роботі на основі системного підходу виявлено, що у 38 (31,6 %) обстежених мало місце порушення вуглеводного обміну у вигляді інсулінорезистентності (ІР), яка була пов'язана з тяжким перебігом захворювання (виражена клінічна симптоматика, різке порушення вентиляційної функції, дефіцит маси тіла, білатеральне ураження легеневої паренхіми, масивне мікобактеріовиділення при госпіталізації), що було статистично достовірним. Для даної категорії хворих характерними є достовірно більші показники ЗХ ($p = 0,01$), ЛПНЩ ($p = 0,004$), та ІА ($p = 0,01$). Встановлена залежність між тяжкістю перебігу ВДТБ легень та ступенем прояву метаболічних порушень. Так, збільшення поширеності ураження від однієї частки легень до тотального двобічного ураження, супроводжувалося підвищенням медіани глікозильованого гемоглобіну від 4,8 % до 7,1 %, відповідно ($p = 0,04$). Масивне мікобактеріовиділення супроводжується вірогідним збільшенням постпрандіального рівня глюкози ($p = 0,023$) та атерогенних ліпідів ($r = + 0,27$; $p < 0,05$).

Уперше встановлено, що на 30-тий день лікування АМБП І ряду у хворих на ВДТБ легень вірогідно ($p = 0,02$) підвищується рівень постпрандіальної глюкози. Виявлені взаємозв'язки між індексом інсулінорезистентності НОМА-ІР та показниками, які характеризують функціональний стан печінки: АлАТ ($r = +0,78$; $p < 0,05$), АсАТ ($r = + 0,64$; $p < 0,05$), рівень загального білірубіну ($r = + 0,48$; $p < 0,05$). Має місце позитивна динаміка показників ліпідного обміну під впливом лікування АМБП І ряду у вигляді збільшення фракції ЛПВЩ та вірогідного зменшення

ЛПНЩ та ІА у порівнянні з групою хворих, які лікувалися АМБП II ряду ($p = 0,01$).

Уперше описані зміни показників вуглеводного та ліпідного обмінів під впливом терапії АМБП II ряду. Виявлене вірогідне ($p = 0,02$) зменшення рівня глюкози після вуглеводного навантаження. Зменшився показник інсуліну натщесерце ($p=0,05$) та, як наслідок, відбулося вірогідне зменшення індексу НОМА-IR майже у два рази ($p = 0,01$). Про поглиблення порушень ліпідного обміну у процесі під час лікування препаратами II ряду свідчило вірогідне збільшення ІА у хворих ($p=0,01$).

Виявлено, що інсулінорезистентність, яка виникала у хворих у процесі лікування препаратами I ряду в інтенсивній фазі, пов'язана з підвищенням рівнів АлАТ ($r = + 0,78$; $p < 0,05$), АсАТ ($r = + 0,64$; $p < 0,05$), загального білірубіну ($r = + 0,54$; $p < 0,05$). Протягом лікування, були виявлені взаємозв'язки між динамікою показників АсАТ та рівнями глюкози натщесерце ($r = + 0,3$; $p < 0,05$) та після вуглеводного навантаження ($r = + 0,33$; $p < 0,05$). Встановлено взаємозв'язки між рівнями інсуліну та загального холестерину ($r = + 0,44$; $p < 0,05$) і активністю печінкових трансфераз: АлАт ($r = + 0,63$; $p < 0,05$), АсАТ ($r = + 0,47$; $p < 0,05$). Встановлено, що термін конверсії мокротиння мав пряму залежність від рівня глікемії натщесерце ($r = + 0,44$; $p < 0,05$). А наявність двобічного патологічного процесу у легенях та масивне мікобактеріовиділення підвищували ризик порушення толерантності до глюкози наприкінці інтенсивної фази лікування (60 доз), про що свідчить зв'язок наведених патологічних змін з рівнем глюкози крові натщесерце ($r = + 0,63$; $p < 0,05$) та рівнем глюкози крові після вуглеводного навантаження ($r = + 0,48$; $p < 0,05$).

Уперше встановлено, що розвиток полінейропатії у хворих на ВДТБ легень був пов'язаний з негативною динамікою рівня вітаміну В12 на тлі лікування АМБП II ряду, лікувальна схема яких включала лінезолід. Так, встановлено достовірне ($p < 0,05$) поглиблення дефіциту вітаміну В12 у

хворих у процесі лікування, що супроводжувало зменшенням швидкості проходження збудження по моторним та сенсорним волокнам і збільшенням резидуальної латентності по сенсорним та моторним волокнам нервів нижніх кінцівок (n.tibialis та n.peroneus) у хворих, які отримували лікування препаратами II ряду у складі яких був лінезолід.

Встановлений позитивний моделюючий ефект застосування ксилітолу на динаміку показників вуглеводного обміну у хворих на деструктивний туберкульоз легень із масивним мікобактеріовиділенням у вигляді зниження показника інсулінорезистентності НОМА-IR ($p < 0,05$) та зменшення тривалості мікобактеріовиділення, що впливало на подальшу ефективність лікування хворих.

Наукова новизна дослідження підтверджується деклараційним патентом на корисну модель № 131150 U, МПК G01N33/48 (2006.01) Спосіб прогнозування перебігу мультирезистентного туберкульозу легень. / Овчаренко І.А., Шевченко О.С., Швець О.М.; заявник та патентовласник Харківський національний медичний університет (UA).; номер заявки u 2018 06539; заявлено 11.06.2018 та деклараційний патент на корисну модель № 127055 U, МПК G01N33/48 (2006.01).

Практичне значення. Практичній охороні здоров'я запропоновано проводити пероральний глюкозотолерантний тест (ПГТТ), визначати індекс НОМА, глікозильований гемоглобін, загальний холестерин, ЛПВЩ, ЛПНЩ та індекс атерогенності хворим на легеневий туберкульоз, які на початку лікування мають тяжкий перебіг захворювання у вигляді вираженого інтоксикаційного синдрому, масивного мікобактеріовиділення, білатерального ураження легень з деструктивними змінами та різким порушенням функції зовнішнього дихання для вчасної діагностики метаболічних порушень у таких пацієнтів та вирішення питання про призначення додаткової патогенетичної терапії з метою їх корекції.

З метою вчасного виявлення порушень вуглеводного обміну рекомендується вивчення розвитку інсулінорезистентності в процесі лікування, проведення ПГТТ та визначення індексу НОМА хворим, у яких на тлі застосування АМБП I ряду.

Для компенсації порушень вуглеводного обміну у хворих на лікарсько-чутливий туберкульоз, які наприкінці інтенсивної фази лікування мають підвищений рівень глюкози натщесерце та/або постпрандіальної глюкози, та/або індексу НОМА, у підтримуючій фазі рекомендовано призначати трикомпонентну схему лікування з піразинамідом.

Для покращення перебігу захворювання та підвищення ефективності лікування, хворим на туберкульоз легень, які мають індекс інсулінорезистентності понад 2,7, рекомендовано доповнити етіотропне лікування курсом внутрішньовенних інфузій розчину ксилітолу.

З метою раннього виявлення порушень з боку периферійної нервової системи та запобігання розвитку полінейропатій на тлі застосування лінезоліду, у хворих на туберкульоз легень, рекомендовано визначення рівня вітаміну В12 до початку лікування та через 30 днів терапії, що спиятиме проведенню корекції дефіциту вітаміну В12.

З метою зниження кардіоваскулярного ризику, хворим на МР ТБ, у яких лікування препаратами II ряду супроводжувалося гіперхолестеринемією та дисліпопротеїнемією, рекомендований повторний моніторинг показників ліпідограми після завершення основного курсу хіміотерапії.

Основні результати дослідження впроваджені в практичну діяльність Волинського обласного територіального медичного протитуберкульозного об'єднання, Тернопільського обласного протитуберкульозного диспансеру, КУ «Міський протитуберкульозний диспансер» м. Одеси, КНП Богодухівська центральна районна лікарня Богодухівської районної ради, КНП ЦПМСД Богодухівської районної ради, Комунального підприємства «Полтавський обласний клінічний протитуберкульозний диспансер

Полтавської обласної ради», комунального некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Обласний протитуберкульозний диспансер №3», Луганського обласного протитуберкульозного диспансеру м. Сєверодонецьк, Івано-Франківського обласного фтизіопульмонологічного центру.

Матеріали дисертації використовуються у науково-педагогічному процесі кафедри фтизіатрії та пульмонології з курсом професійних хвороб Харківського національного медичного університету МОЗ України, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», кафедри фтизіатрії та пульмонології ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», кафедри фтизіатрії та пульмонології ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», кафедри фтизіатрії та пульмонології Одеського національного 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 Швець О. М. підкріплені достатнім обсягом клінічних, інструментальних і лабораторних методів дослідження. Дисертантка провела детальне вивчення 120 хворих на вперше діагностований інфільтративний туберкульоз легень, поміж яких у 60 хворих було виявлено резистентність збудника до антимікобактеріальних препаратів І ряду.

Реалізуючи мету і завдання дисертаційного дослідження, його авторка, крім традиційних, протокольних методів обстеження, використала низку сучасних високоінформативних методів наукового пошуку. Спектр специфічних методів наукових досліджень включав визначення глюкози плазми венозної крові натщесерце, пероральний глюкозо-толерантний тест, визначення інсуліну плазми венозної крові натщесерце з розрахунком індексу інсулінорезистентності; визначення показників ліпідограми:

загальний холестерин (ЗХ), ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїди дуже низької щільності (ЛПДНЩ), тригліцериди, індекс атерогенності (ІА); визначення рівнів вітамінів В1 та В12; були застосовані інструментальні дослідження: спірографія, електронеїроміографія.

При статистичній обробці даних використовувався пакет програм обробки даних загального призначення Statistica for Windows версії 13.2.

На першому етапі розрахунку були отримані дискриптивні (описові) статистики для показників, вимірюваних у кількісній шкалі. Такими характеристиками були: медіана й середнє значення як міри положення; стандартне відхилення й квартилі як міри розсіювання; мінімальне й максимальне значення як показники розмаху вибірки.

Для визначення розходжень між групами застосовувалися методи непараметричної статистики для незв'язаних вибірок – критерії Колмогорова-Смирнова та Манна-Уїтні (КМУ), критерій Вілкоксона (КВ) для пов'язаних вибірок (спостереження у динаміці). При дослідженні залежності показника від групи використовували аналог дисперсійного аналізу – критерій Краскела-Уолліса (ККУ) та медіанний тест.

Зв'язок між показниками кількісної шкали оцінювали за допомогою коефіцієнта кореляції Спірмена (r).

З метою оцінювання індивідуальної динаміки пацієнта, додатково для кожного з показників, що вивчалися, було розраховано його відносну зміну між значеннями на початку та наприкінці 30-денного лікування за формулою:

$$(\text{Пбуло}-\text{Пстало})/\text{Пбуло} * 100 \%$$

Статистично ці показники оброблялися аналогічно показникам зони інтересу.

Викладене дає підстави вважати, що робота виконана на високому науково-методичному рівні, її положення у достатньому ступені обґрунтовані і достовірні.

Проведення такого дослідження та його результати мають особливе значення для професійної діяльності лікарів-фтизіатрів та лікарів загальної практики сімейної медицини, які переважно мають справу з лікування хворих на туберкульоз.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях і в авторефераті

За результатами роботи опубліковано 19 наукових робіт, поміж яких 9 статей та 1 патент на корисну модель. У тому числі 3 статті опубліковані в іноземних журналах, 5 – у фахових виданнях, рекомендованих МОН України та 1 стаття в іншому виданні. Опубліковано 9 тез–доповідей у матеріалах вітчизняних та закордонних міжнародних науково-практичних конференцій. Опубліковані роботи повністю відображають зміст проведеного дослідження, висновки і практичні рекомендації логічні і конкретні.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення
Принципових і суттєвих зауважень до роботи не виникло, всі розділи було оцінено позитивно. Є окремі зауваження щодо оформлення результатів дослідження, 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 впливали порушення метаболізму на функцію зовнішнього дихання у обстежених хворих?
2. Чи впливали порушення метаболізму на функцію серця? Якщо так, то які саме?

ВИСНОВОК

Дисертація Швець О. М. «Оптимізація лікування хворих на чутливий та хіміорезистентний туберкульоз легенів шляхом вивчення динаміки показників вуглеводного та ліпідного обмінів», виконана під керівництвом д.мед.н., проф. О. С. Шевченко, є закінченою науково-дослідною роботою у якій отримано нові науково обґрунтовані результати, що розв'язують для фтизіатрії конкретне завдання – підвищення ефективності лікування хворих на туберкульоз на підставі вивчення перорального глюкозотолерантного тесту, визначення індексу НОМА, глікозильованого гемоглобіну, загального холестерину, ЛПВЩ, ЛПНЩ, індексу атерогенності та рівня вітаміну В12 хворим на легенеий туберкульоз та їх прогностичного значення.

За актуальністю, методичним рівнем, обсягом проведених досліджень, науковою новизною результатів, висновків та практичних рекомендацій дисертаційна робота *«Оптимізація лікування хворих на чутливий та хіміорезистентний туберкульоз легенів шляхом вивчення динаміки показників вуглеводного та ліпідного обмінів»* відповідає Вимогам до оформлення дисертації, затвердженими наказом МОН України від 12.01.2017 №40, які пред'являються до дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD), та відповідає вимогам п. 10 Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою КМУ від 06.03.2019 № 167, а її автор – **Швець Ольга Миколаївна** заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії.

Офіційний опонент
завідувач кафедри хірургії,
травматології, ортопедії та фтизіатрії
Сумського державного університету
д. мед. н., професор


І.Д. Дужий

