

ВІДГУК

*офіційного опонента, кандидата медичних наук,
доцента Потейка Петра Івановича
доцента кафедри фтизіатрії, пульмонології та сімейної медицини
Харківської медичної академії післядипломної освіти
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

Найважливішим елементом первинної профілактики туберкульозу, який забезпечує переривання ланцюга передачі туберкульозної інфекції, є ефективне лікування хворих. Однак, незважаючи на програмно-цільовий підхід до реалізації протитуберкульозних заходів в Україні поки що не досягнуто вагомих результатів ані в динаміці епідеміологічних показників, ані в лікуванні хворих. Тому, проблема підвищення ефективності лікування хворих на туберкульоз по теперішній час не втрачає своєї актуальності.

Останнім часом спостерігається динаміка щодо почастишання реєстрації випадків гостропрогресуючих, поширених і деструктивних форм туберкульозу легень. Почастішали випадки реєстрації медикаментозної стійкості туберкульозу та поєднання специфічного процесу з неспецифічною інфекцією або супутньою соматичною патологією.

Відомо, що активний туберкульозний процес створює передумови до розвитку порушень усіх видів обміну. Разом з тим, тривале застосування антимікобактеріальних препаратів також може стати причиною виникнення або поглиблення уже існуючих метаболічних змін, які несприятливо впливають на перебіг захворювання та результати лікування пацієнтів.

Детальне вивчення метаболічних ефектів антимікобактеріальної терапії та рання їх діагностика дасть змогу лікарям ефективно застосовувати у лікуванні хворих препарати з патогенетичною дією, попереджати розвиток негативних наслідків етіотропного лікування покращувати перебіг та прогноз захворювання.

Тому, вивчення порушень вуглеводного, ліпідного обмінів та рівня вітамінів В1 та В12 у хворих на туберкульоз легень, та дослідження впливу різних схем антимікобактеріальної терапії на вищезазначені метаболічні порушення є актуальним напрямком у сучасній фтизіатрії.

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).

Оцінка змісту і оформлення роботи

Дисертаційна робота Швець Ольги Миколаївни є завершеною науковою роботою обсягом 170 сторінок друкованого тексту і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів, застосованих у дослідженні, 5-ти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку

літератури. Список використаних джерел літератури містить 189 найменувань (18 кирилицею та 171 латиницею). Робота ілюстрована 28 рисунками та 23 таблицями.

Форма викладення вступу до дисертації є типовою. У вступі авторка обґрунтовано доводить актуальність теми, чітко обґрунтовує мету та встановлює завдання дослідження, вказує об'єкт, предмет та методи дослідження. Також, у даному розділі висвітлюється наукова новизна та практичне значення отриманих результатів, особистий внесок здобувачки та її публікації за темою дисертаційної роботи.

У розділі 1 (Огляд літератури) представлені літературні джерела останніх років видання, в яких вивчається вплив активного туберкульозного процесу та антимікобактеріальних препаратів на стан вуглеводного, ліпідного обмінів та рівня вітамінів В1, В12 у хворих.

У розділі 2 (Матеріал і методи дослідження) авторка описує дизайн дослідження, дає клінічну характеристику основної групи та групи порівняння. Висвітлює основні методи обстеження, схеми лікування хворих та методи статистичної обробки отриманих результатів. Викладена у даному розділі інформація представлена грамотно та свідчить про добре володіння матеріалами наукової літератури, вміння аналізувати наукові дані.

У розділі 3 (Вивчення початкових показників вуглеводного та ліпідного обміну у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень) дисертанткою встановлено, що важкий перебіг туберкульозу, а саме: білатеральне ураження паренхіми легень та масивне мікобактеріовиділення на початку лікування, негативно впливав на показники вуглеводного та ліпідного обміну хворих, що проявлялося більш високими рівнями глікозильованого гемоглобіну, постпрандіальної глюкози та ліпопротеїдів низької щільності. Також, встановлено, що інсулінорезистентність у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень супроводжується порушенням

ліпідного обміну у вигляді збільшення рівня загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності та індексу атерогенності.

У розділі 4 (Вивчення динаміки показників вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на чутливий туберкульоз легень на тлі лікування антимікобактеріальними препаратами I ряду) наведені результати дослідження, що свідчать про розвиток прихованих порушень вуглеводного обміну на тлі застосування антимікобактеріальних препаратів I ряду та встановлено позитивний вплив застосування трикомпонентних схем лікування з піразинамідом на стан вуглеводного гомеостазу хворих у вигляді достовірно нижчих показників глюкози натщесерце, постпрандіальної глюкози та індексу НОМА, порівняно з показниками пацієнтів, які у підтримуючій фазі отримували двокомпонентний режим хіміотерапії.

Розділ 5 (Вивчення динаміки показників вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень на тлі лікування антимікобактеріальними препаратами II ряду) відображає негативну динаміку показників ліпідного обміну пацієнтів на тлі лікування антимікобактеріальними препаратами II ряду, що проявлялася зменшенням проатерогенного пулу ЛПВЩ, як наслідок – підвищення індексу атерогенності та збільшення атерогенної фракції ліпопротеїдів низької щільності. Встановлені показники вуглеводного та ліпідного обмінів (глікемія натщесерце, глікозильований гемоглобін, загальний холестерин та ліпопротеїди низької щільності), підвищення рівня яких на початку або під час лікування, було прогностичним маркером неефективного лікування хворих у вигляді подовження терміну конверсії мокротиння, незагоєння порожнин розпаду по завершенню основного курсу хіміотерапії та випадків невдалого лікування серед хворих, через негативну клініко-рентгенологічну динаміку або реверсію мазка мокротиння на тлі лікування.

У розділі 6 (Особливості вітамінного статусу та показників електронейроміографії у хворих на ВДТБ легенів під впливом лікування

препаратами I та II ряду) дисертанткою встановлено, що ступінь зниження рівня вітамінів B1 та B12 у хворих на початку лікування є маркерами несприятливого перебігу та неефективного лікування хворих. Так, знижений рівень вітаміну B1 є несприятливим прогностичним маркером у лікуванні туберкульозу, на що вказують його зворотні зв'язки із масивністю мікобактеріовиділення та терміном конверсії мокротиння, а низький рівень вітаміну B12 має прямий зв'язок із незагоєнням порожнин розпаду у хворих під час лікування. Виявлене статистично значуще поглиблення дефіциту вітаміну B12 та погіршення показників електронейроміографії по сенсорним і моторним волокнам на тлі 30-ти денного курсу лікування, препаратами II ряду, до схеми яких входив лінезолід.

У розділі 7 (Вивчення динаміки показників вуглеводного обмінів у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень на тлі застосування патогенетичної терапії) зазначається, що призначення курсу патогенетичної терапії розчину ксилітолу хворим на туберкульоз із білатеральними патологічними змінами, деструкцією легеневої паренхіми, масивним мікобактеріовиділенням та вираженими клінічними проявами інтоксикаційного синдрому, чинить позитивний моделюючий ефект на вуглеводний обмін хворих у вигляді зниження рівня інсуліну натщесерце та зменшення індексу інсулінорезистентності, а також підвищує ефективність лікування хворих, скорочуючи тривалість мікобактеріовиділення.

Розділ 8 (Аналіз та узагальнення отриманих результатів) є логічним завершенням дисертації. В ньому сформовані основні положення та підсумки проведеної роботи. Дисертанткою Швець авторка узагальнює результати власних спостережень та співвідносить їх з літературними даними, аргументує зроблені висновки. Літературні джерела, обрані для аналізу та обговорення отриманих даних відповідають сучасним критеріям та є прийнятними.

У розділі «Висновки» представлено п'ять висновків, які повністю відповідають поставленим завданням дисертаційної роботи.

Наукова новизна одержаних результатів

За результатами дисертаційного дослідження встановлено, що 38 (31,6 %) хворих на вперше діагностований туберкульоз легень мали порушення вуглеводного обміну у вигляді інсулінорезистентності (ІР). На статистичному рівні ($p = 0,01$) інсулінорезистентність у обстежених була пов'язана з важким перебігом основного захворювання (виражена клінічна симптоматика, різке порушення вентиляційної функції легень, дефіцит маси тіла, білатеральне ураження легеневої паренхіми, масивне мікобактеріовиділення при госпіталізації). Хворі на туберкульоз легень з інсулінорезистентністю мали достовірно більші показники загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності та індексу атерогенності. Встановлена залежність між тяжкістю перебігу вперше діагностованого туберкульозу легень та ступенем прояву метаболічних порушень. Так, збільшення об'єму ураження легеневої паренхіми від однієї частки до тотального двобічного ураження, супроводжувалося підвищенням медіани глікозильованого гемоглобіну від 4,8 % до 7,1 %, відповідно ($p = 0,04$). Масивне мікобактеріовиділення супроводжувалося вірогідним збільшенням постпрандіального рівня глюкози ($p = 0,023$) та атерогенних ліпідів ($r = +0,27$; $p < 0,05$).

Уперше встановлене підвищення рівня постпрандіальної глюкози на тлі лікування антимікобактеріальними препаратами І ряду у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень ($p = 0,02$). Виявлені взаємозв'язки між індексом інсулінорезистентності HOMA-IR та показниками, які характеризують функціональний стан печінки: АлАТ ($r = +0,78$; $p < 0,05$), АсАТ ($r = +0,64$; $p < 0,05$), рівень загального білірубіну ($r = +0,48$; $p < 0,05$). Також, на тлі лікування антимікобактеріальними препаратами І ряду було

встановлено позитивну динаміку показників ліпідного обміну у вигляді збільшення фракції ліпопротеїдів високої щільності та вірогідного зменшення атерогенних ліпопротеїдів низької щільності та індексу атерогенності у порівнянні з групою хворих, які лікувалися антимікобактеріальними препаратами II ряду ($p = 0,01$).

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

Виявлено, що інсулінорезистентність, яка виникала у хворих впродовж 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 білірубину ($r = + 0,54$; $p < 0,05$). 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 ($r = + 0,44$; $p < 0,05$), та активністю печінкових трансфераз: АлАт ($r = + 0,63$; $p < 0,05$), АсАТ ($r = + 0,47$; $p < 0,05$). Встановлено, що термін конверсії мокротиння мав прямий зв'язок із рівнем 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 вище спом'янутих 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 периферійної полінейропатії у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень був пов'язаний з негативною динамікою рівня вітаміну В12 на тлі лікування антимікобактеріальними препаратами II ряду, лікувальна схема яких включала лінезолід. Так, відбувається достовірне ($p < 0,05$) поглиблення дефіциту вітаміну В12 у хворих під час лікування, що супроводжується зменшенням швидкості проходження збудження по моторним та сенсорним волокнам та збільшенням резидуальної латентності по сенсорним та моторним волокнам нервів нижніх кінцівок (n.tibialis та n.peroneus) у хворих, які отримували схеми з препаратів II ряду у складі яких був лінезолід.

Встановлений позитивний моделюючий ефект внутрішньовенного застосування розчину 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 позитивно 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

Для вчасної діагностики метаболічних порушень та з метою проведення їх корекції шляхом призначення додаткової патогенетичної терапії у хворих на туберкульоз легень з тяжким перебігом захворювання у вигляді

вираженого інтоксикаційного синдрому, масивного мікобактеріовиділення, білатерального ураження легень з деструктивними змінами та вкрай різким порушенням функції зовнішнього дихання, працівникам практичної охорони здоров'я запропоновано проводити пероральний глюкозотолерантний тест, визначати індекс НОМА, глікозильований гемоглобін, загальний холестерин, ліпопротеїдів високої та ліпопротеїдів низької щільності та індекс атерогенності хворим на початку лікування.

Для вчасного виявлення розвитку інсулінорезистентності під час лікування, рекомендоване проведення перорального глюкозотолерантного тесту та визначення індексу НОМА хворим, у яких на тлі застосування антимікобактеріальних препаратів I ряду підвищується рівень печінкових трансаміназ та загального білірубину.

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.

З метою раннього виявлення порушень з боку периферичної нервової системи та запобігання розвитку периферійної полінейропатії на тлі застосування лінезоліду, у хворих на туберкульоз легень, рекомендовано проведення електронейроміографії нижніх кінцівок, визначення рівня вітаміну В12 до початку лікування та через 30 днів терапії, а також проведення корекції дефіциту вітаміну В12 за необхідності.

Для 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 та призначення патогенетичного лікування у разі потреби.

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.

Основні результати дисертаційного дослідження впроваджені у 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. Северодонецьк, Івано-Франківського обласного фтизіопульмонологічного центру.

Матеріали дисертації використовуються у науково-педагогічному процесі кафедри фтизіатрії та пульмонології з курсом професійних хвороб 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.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях

За результатами дисертаційного дослідження авторкою опубліковано 19 наукових праць, з них 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. Також, опубліковано 9 тез-доповідей у матеріалах вітчизняних та закордонних міжнародних науково-практичних конференцій. В опублікованих працях здобувачки повною мірою представлені основні положення та результати дисертаційного дослідження.

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

Дисертаційна робота Ольги Миколаївни Швець виконана на сучасному науково-методичному рівні і ґрунтується на достатньому клінічному матеріалі. Дизайн дослідження та достатня кількість спостережень дозволяють проводити статистичну обробку даних та отримати достовірні результати. Методи досліджень, застосовані в роботі є стандартними, інформативними і адекватними щодо поставленої мети та завдань. Верифікація діагнозів та призначення лікування здійснено згідно уніфікованих клінічних протоколів. Первинна документація оформлена згідно з вимогами і повністю підтверджує всі етапи виконаної роботи. Цифровий матеріал повністю базується на фактичних даних. Статистична обробка даних проходила з використанням пакету програм обробки даних загального призначення Statistica for Windows версії 13.2.

Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації науково обґрунтовані, чітко сформульовані та є логічним підсумком отриманих результатів

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення

У дисертаційній роботі зустрічаються поодинокі стилістичні та друкарські помилки, але ці недоліки не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

Під час докладного вивчення дисертаційної роботи виникли наступні дискусійні питання:

1. Чому критеріями виключення для вашого дослідження були обрані саме вік понад 55 років, ВІЛ/СНІД, хронічні захворювання печінки, ІМТ понад 25 кг/м²?
2. Чим ви пояснюєте зниження рівнів глюкози натщесерце, після перорального вуглеводного навантаження та індексу НОМА у групі хворих, яким у підтримуючій фазі була призначена трикомпонентна схема лікування з піразинамідом?

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Ольги Миколаївни Швець за темою «Оптимізація лікування хворих на чутливий та хіміорезистентний туберкульоз легенів шляхом вивчення динаміки показників вуглеводного та ліпідного обмінів», (науковий керівник Ольга Станіславна Шевченко, доктор медичних наук, професор), яка виконана в Харківському національному медичному університеті, є закінченою самостійною науково-дослідною роботою, у якій сформульовані та науково-обгрунтовані розробки, що дають нове вирішення важливого завдання фтизіатрії – 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 легеневий 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,
к. мед. н., доцент

П.І. Потейко

Підпис Потейка Петра Івановича



ЗАСВІДЧУЮ

Вчений секретар
Харківської медичної академії
післядипломної освіти
Пелехова Ганна Іванівна