



ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

професора кафедри фтизіатрії та пульмонології
Харківського національного медичного університету,

доктора медичних наук, професора

БУТОВА ДМИТРА ОЛЕКСАНДРОВИЧА

на дисертаційну роботу

МИРОНЧУК ЮЛІЇ ВАЛЕРІЇВНИ

**«Патогенетичне обґрунтування імунокорекції у комплексному лікуванні
дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз»,**

подану до захисту в спеціалізовану вчену раду ДФ 17.600.051 Запорізького
державного медичного університету, що створена відповідно до наказу
Запорізького державного медичного університету від 28.06.2022 р. № 150 на
здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за
спеціальністю 222 «Медицина»

Актуальність теми дисертації та отриманих результатів. Дисертаційна
робота Мирончук Ю.В. «Патогенетичне обґрунтування імунокорекції у
комплексному лікуванні дітей з новими випадками захворювання на
туберкульоз» присвячена вирішенню актуального завдання сучасної дитячої
фтизіатрії, а саме, підвищенню ефективності антимікобактеріальної терапії у
дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз, оскільки на сьогодні в
Україні на тлі зростання показника захворюваності на туберкульоз серед
дитячого населення, показник ефективності лікування залишається низьким.
При цьому, без адекватного лікування діти піддаються більш високому ризику
смерті від туберкульозу.

Більш часта уразливість дітей туберкульозом пояснюється як анатомо-
фізіологічними особливостями організму, так і станом імунної системи,
структура і функції якої формуються від народження і до завершення
пубертатного періоду. При цьому важливу роль відіграють імуноглобуліни та



цитокіни. На сьогодні встановлено, що прямим продуктом активації клітинної ланки імунітету є біомаркер активності запального процесу неоптерин, дані про дослідження якого у дітей, хворих на туберкульоз, на сьогодні відсутні.

Тому вивчення в динаміці імунного статусу та активності запального процесу у дітей шляхом дослідження рівнів імуноглобулінів (Ig E, A, M, G), показників цитокінового профілю (IL-2, 4, 6, 10) та неоптерину має велике значення для вирішення питання доцільності включення в комплексне лікування патогенетичних засобів, які мають імуномодулюючу дію. Науковою новизною в представленій дисертації є й те, що вивчення дія імуномодулятора азоксимеру броміду у дітей, хворих на туберкульоз, проводилося в Україні вперше.

Таким чином, підвищення ефективності антимікобактеріальної терапії у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз шляхом вивчення динаміки імунологічних змін та активності специфічного процесу з розробкою додаткового лікування, спрямованого на корекцію імунологічних змін та зниження активності специфічного процесу, обумовлює актуальність даної дисертаційної роботи.

Враховуючи вищесказане, тема дисертаційної роботи Мирончук Ю.В. є доцільною та актуальною, а проведені дослідження є важливим як з теоретичної, так й з практичної точки зору.

Зв'язок теми дисертації з державними і галузевими науковими програмами. Робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри фтизіатрії і пульмонології Запорізького державного медичного університету «Дослідження патогенетичних механізмів прогресування специфічного процесу, встановлення критеріїв неефективного лікування та розробка своєчасної їх корекції у хворих на туберкульоз легень» (№ державної реєстрації 0116u005830). Автор є безпосереднім співвиконавцем цієї НДР.



Наукова новизна дослідження та отриманих результатів. Наукова новизна дисертаційної роботи Мирончук Ю.В. безсумнівна.

Авторкою доповнені дані щодо особливостей характеру імунологічної реактивності організму та активності специфічного процесу у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз на початку лікування та по завершенню основного курсу антимікобактеріальної терапії.

Дисертанткою встановлено найбільш інформативні діагностичні та прогностичні показники імунологічних змін та активності специфічного процесу у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз.

На основі отриманих нових наукових даних, обґрунтована доцільність застосування імуномодулятора азоксимеру броміду у комплексному лікуванні дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз.

Практичне значення отриманих результатів. На основі отриманих даних, обґрунтована доцільність застосування імуномодулятора азоксимеру броміду у комплексному лікуванні дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз, що дозволяє підвищити ефективність лікування, вказуючи на велике практичне значення отриманих результатів.

Результати дослідження впроваджено в:

- лікувально-діагностичний процес: КНП «Запорізький регіональний фтизіопульмонологічний клінічний лікувально-діагностичний центр», протитуберкульозних диспансерів міста Запоріжжя та КНП «Обласний протитуберкульозний диспансер № 1» м. Харків;
- у навчальний процес: на кафедрі фтизіатрії і пульмонології Запорізького державного медичного університету, на кафедрі фтизіатрії та пульмонології Харківського національного медичного університету, на кафедрі інфекційних хвороб, фтизіатрії і пульмонології Приватного вищого навчального закладу «Київський медичний університет».



Основні положення дисертації автором доповідались та обговорювались на конференції, присвяченій 95-річчю з дня заснування кафедри фтизіопульмонології ОНМедУ та 65-річчю з дня заснування її клінічної бази – КУ «Одеська обласна туберкульозна клінічна лікарня» (м. Одеса, 2017 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я» (м. Полтава, 2017 р.); The international scientific conference «SCIENCE AND LIFE» (Czech Republic, Karlovy Vary - Ukraine, Kyiv, 2017 y.); II International Scientific and Practical Conference «Modern Methodology of Science And Education» (Warsaw, Poland, 2018 y.); XXXIII Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Тенденції та перспективи розвитку науки і освіти в умовах глобалізації» (м. Переяслав-Хмельницький, 2018 р.); науково-практичній конференції «Актуальні питання ведення хворих на хіміорезистентний туберкульоз на стаціонарному та амбулаторному етапах» (м. Київ, 2018 р.); обласній науково-практичній конференції «Надання протитуберкульозної допомоги дітям в сучасних умовах» (м. Запоріжжя, 2018 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми лікування і профілактики туберкульозу» (м. Київ, 2018 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасної медицини і фармації» (до 50-річчя заснування ЗДМУ) (м. Запоріжжя, 2018 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання клінічної, превентивної, реабілітаційної і професійної медицини» (м. Запоріжжя, 2019 р.).

Оцінка рівня поставленого наукового завдання та рівня оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності. Поставлене наукове завдання дисертаційної роботи Мирончук Ю.В. повністю обґрунтоване та базується на достатній кількості клінічних спостережень. Об'єм виконаних досліджень цілком достатній для проведення належного аналізу отриманих результатів та їх узагальнення. У дисертації чітко сформовані мета і завдання. Обрані методи дослідження повністю відповідають поставленим завданням. Дизайн



дослідження відповідає принципам доказової медицини. Використані статистичні методи обробки результатів дослідження переконливо доводять достовірність отриманих даних. Тому дана дисертаційна робота виконана на високому науково-методичному рівні та цілком відповідає вимогам до дисертаційних робіт на здобуття ступеня доктора філософії.

Ступінь обґрунтованості та достовірність положень, висновків, рекомендацій, котрі сформульовані у дисертації. Обґрунтованість та достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій базується на достатній кількості клінічних спостережень (рандомізоване контрольоване проспективне дослідження із залученням 79 дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз). Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації повністю ґрунтуються на результатах сучасних клінічно-лабораторних та інструментальних методів дослідження. Дані результатів дослідження обчислювалися сучасними методами аналізу з використанням статистичного пакету ліцензійної програми «Statistica, версія 13» (Copyright 1984-2018 TIBCO Software Inc. All rights reserved. Ліцензія № JPZ8041382130ARCN10-J). Висновки і практичні рекомендації, сформульовані у дисертації, достатньо обґрунтовані та логічно впливають з результатів дослідження.

Повнота викладу наукових положень, висновків та рекомендацій в опублікованих працях. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 13 наукових робіт, із них: 5 статей у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, з яких 4 внесені до міжнародних науково-метричних баз (Web of Science), 2 закордонні статті у матеріалах міжнародних конференцій, 6 публікацій у матеріалах вітчизняних та міжнародних науково-практичних конференцій.



Оцінка структури, змісту та форми дисертаційної роботи. Дисертацію викладено на 161 сторінці, ілюстровано 26 рисунками та 20 таблицями. Відповідно вимогам до оформлення дисертацій (наказ Міністерства освіти та науки № 40 від 12.01.2017 р.), дисертація складається з 2-х анотацій українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, 3 розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків.

Вступ викладено за встановленою формою і дозволяє отримати чітку уяву про невирішені та суперечливі питання щодо обраної теми дослідження. Автор обґрунтовує актуальність дисертаційної роботи, чітко формує мету та завдання дослідження, які відповідають сучасним потребам фтизіатрії, а мета спрямована на вирішення важливої проблеми – підвищення ефективності антимікобактеріальної терапії у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз.

У **розділі 1** дисертанткою проведено ретельне вивчення літературних джерел, які пов'язані із поставленими завданнями. Цей розділ демонструє актуальність обраної теми та обґрунтовує доцільність проведення цього наукового дослідження.

У **розділі 2** авторкою представлені дані про клінічну характеристику дослідження та груп хворих, методів обстеження та методик лікування хворих. У цьому розділі дисертантка обґрунтувала кількість пацієнтів в групах, які визначені для проведення 3-х фрагментарного дослідження. Представлено опис статистичної обробки результатів дослідження, що дозволило отримати достовірні дані та висновки.

У **розділі 3** представлено результати дослідження характеру імунологічної реактивності організму та активності запального процесу у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз на початку антимікобактеріальної терапії за показниками цитокінового профілю (IL-2, IL-6, IL-4, IL-10), імуноглобулінів E, A, M, G та неоптерину. За результатами розділу 3 дисертанткою встановлено, що у дітей з новими випадками



захворювання на туберкульоз на початку лікування особливостями характеру імунологічної реактивності організму та активності специфічного процесу є виражений дисбаланс про- та протизапальних цитокінів у бік прозапальних цитокінів з переважанням та високою активністю Th1-типу клітинної відповіді імунітету.

Розділ 4 присвячено вивченню показників імунологічної реактивності організму у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз в процесі застосування антимікобактеріальної терапії. За результатами цього розділу дисертанткою встановлено наступне. По завершенню основного курсу антимікобактеріальної терапії у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз зберігається виражений дисбаланс про- та протизапальних цитокінів у бік прозапальних цитокінів з переважанням та високою активністю Th1-типу клітинної відповіді імунітету. Та встановлено найбільш інформативні діагностичні та прогностичні показники імунологічних змін та активності специфічного процесу у дітей новими випадками захворювання на туберкульоз.

У *розділі 5* обґрунтована доцільність застосування у дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз імунокоригуючої терапії у комплексному лікуванні. Встановлено, що застосування імуномодулятора азоксимеру броміду у комплексному лікуванні дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз сприяє нормалізації усіх показників цитокінового профілю з нормалізацією стану балансу у регуляторній системі про- до протизапальних цитокінів, нормалізації рівню Ig A та зниженню рівню неоптерину у 1,3 рази, скороченню середніх термінів припинення бактеріовиділення на 0,9 місяці, досягненню позитивної рентгенологічної динаміки у 77 %, скороченню термінів загоєння деструкцій на 2,1 місяці та скороченню середніх термінів основного курсу антимікобактеріальної терапії на 1,5 місяці. У дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз по завершенню курсу лікування визначаються достовірні кореляційні зв'язки між показниками цитокінового профілю (IL-2, IL-10, IL-6, коефіцієнти IL-6/IL-10 та IL-2/IL-10) та рівнями Ig E, A, M, G, а у дітей, які отримували лише



антимікобактеріальну терапію по завершенню курсу лікування рівень неоптерину достовірно прямо залежить від рівнів у сироватці крові ІЛ-2 та Іg E, і зворотно від рівню ІЛ-10.

У розділі «*Аналіз та узагальнення отриманих результатів*» описані проведені авторкою співставлення власних результатів дослідження з отриманими результатами інших дослідників. Надано обґрунтування узагальнень отриманих даних.

Автором сформовано 5 **висновків**, які відповідають поставленим меті, задачам та назві дисертації. Висновки конкретні, безпосередньо впливають із отриманих результатів та змісту роботи, сформульовані чітко, є об'єктивними.

Практичні рекомендації інформативні, конкретні та базуються на результатах проведеного дисертантом дослідження.

Роботу подано до офіційного захисту вперше.

Дані про відсутність порушень академічної доброчесності. Дисертаційна робота Мирончук Ю.В. не містить порушень академічної доброчесності.

Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення, зауваження. Виявлені стилістичні та граматичні помилки не носять принципового характеру. Наведені результати дослідження, їх аналіз, сформульовані висновки і практичні рекомендації дозволяють стверджувати, що мета дисертаційного дослідження досягнута, а основні завдання вирішені. Зауваження не носять принципового характеру і не впливають на якість проведеного наукового дослідження.

У ході аналізу дисертаційного дослідження виникли дискусійні запитання:

1. Яка кількість дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз була щеплена вакциною БЦЖ?
2. У чому полягала рандомізація у Вашому дослідженні?



3. Чи реєстрували Ви побічні реакції на застосування імуномодулятора азоксимеру броміду у комплексному лікуванні дітей з новими випадками мультирезистентного туберкульозу? Якщо так, то які саме?

ВИСНОВОК

Представлена дисертаційна робота Мирончук Юлії Валеріївни на тему «Патогенетичне обґрунтування імунокорекції у комплексному лікуванні дітей з новими випадками захворювання на туберкульоз» (науковий керівник – д. мед. н., професор Разнатовська О.М.), є завершеним, самостійно виконаним науковим дослідженням, яке за актуальністю, науковою новизною одержаних результатів, теоретичним та практичним значенням 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 Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44., а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент

Професор кафедри фтизіатрії та пульмонології

Харківського національного медичного університету,

доктор медичних наук, професор

Дмитро БУТОВ



На електронний документ накладено: 2 (Два) підписи чи печатки:
На момент друку копії, підписи чи печатки перевірено:
Програмний комплекс: eSign v. 2.3.0;
Засіб кваліфікованого електронного підпису чи печатки: ІТ Користувач ЦСК-1
Експертний висновок: №05/02/02-1424 від 05.04.2016;
Цілісність даних: не порушена;



Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)
Підписувач: БУТОВ ДМИТРО ОЛЕКСАНДРОВИЧ 2999412354;
Належність до Юридичної особи: ФІЗИЧНА ОСОБА;
Код юридичної особи в ЄДР: 2999412354;
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 2B6C7DF9A3891DA104000006860CC008A348A03;
Видавник кваліфікованого сертифіката: АЦСК АТ КБ «ПРИВАТБАНК»;
Тип носія особистого ключа: Незахищений;
Тип підпису: Удосконалений;
Сертифікат: Кваліфікований;
Час та дата підпису: 23:12 26.07.2022;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)

Підпис № 2 (реквізити підписувача та дані сертифіката)
Підписувач: БУТОВ ДМИТРО ОЛЕКСАНДРОВИЧ 2999412354;
Належність до Юридичної особи: ФІЗИЧНА ОСОБА;
Код юридичної особи в ЄДР: 2999412354;
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 2B6C7DF9A3891DA104000006860CC008A348A03;
Видавник кваліфікованого сертифіката: АЦСК АТ КБ «ПРИВАТБАНК»;
Тип носія особистого ключа: Незахищений;
Тип підпису: Удосконалений;
Сертифікат: Кваліфікований;
Час та дата підпису: 23:19 26.07.2022;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)