

Відгук

офіційного опонента завідувача кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України, доктора медичних наук, професора Пришляк Олександри Ярославівни на дисертаційну роботу Гусейнова Ельчина Мамед огли «Клініко-епідеміологічна характеристика, діагностика, лікування та прогноз гострого бруцельозу», подану в спеціалізовану вчену раду Д 05.600.04 при Вінницькому національному медичному університеті ім. М. І. Пирогова на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби

1. Актуальність роботи

Бруцельоз залишається однією з ключових зоонозних інфекцій, з досить високим рівнем захворюваності на сучасному етапі як серед людської популяції, так і серед диких та свійських тварин, що обумовлює актуальність даної проблеми не тільки для системи охорони здоров'я багатьох країн Європи, Азії, Південної Америки та Африки, але й для системи ветеринарного контролю. Не дивлячись на значні успіхи, які вдалося досягнути в боротьбі з бруцельозом на ендемічних територіях за підтримки ВООЗ, залишається багато не вирішених питань. Так, на даний час не має офіційних статистичних даних, які б допомогли реально оцінити масштаби поширеності бруцельозу в світі.

За оціночними даними щорічно в світі реєструється приблизно 500 тис. нових випадків бруцельозу. Особливо високі показники захворюваності реєструються в місцевостях, де активно розвинуте сільське господарство та тваринництво, до таких країн належить і Республіка Азербайджан. В середньому в Республіці Азербайджан реєструється 400 нових випадків бруцельозу на рік.

Бруцельоз являє собою системне захворювання. Тому в патологічний процес може бути залучений будь-який орган або система організму людини. Дана інфекційна патологія характеризується великим різноманіттям неспецифічних симптомів, що викликає певні труднощі вчасній постановці вірного діагнозу. Як наслідок, пізньої діагностики – розвиток ускладнень, тривала втрата працездатності, хронізація даного захворювання та інвалідизація. Найбільш часто при бруцельозі страждає опорно-руховий апарат, гепатобіліарна система, а також серцево-судинна та нервова системи.

В патогенезі бруцельозу значне місце посідає імуноталергічний компонент. При цьому особливе місце належить цитокінам, які є важливим компонентом імуноталогенеза бруцельозу, виконуючи протективну роль шляхом активації як природної так і адаптивної імунної відповіді. Серед цитокінів основне значення надається інтерлейкінам з прозапальною активністю - IL-1 β , IL-6, TNF- α та

протизапальною - IL-4. Продукція цитокінів є генетично детермінована і залежить від наявності обмеженої кількості конкретних генів-кандидатів. Поліморфізм даних генів, може обумовлювати виникнення патології, або впливу на фенотип захворювання, визначаючи відмінності в ступені тяжкості, частоті загострень, чутливості до фармакотерапії, темпах прогресування патологічного процесу.

Одним з основних механізмів захисту організму від інфекційних агентів, в тому числі і бруцел, належить активації системи вродженого імунітету. Ключову роль в функціонуванні вродженої імунної системи належить TLR. Так, TLR-4 є рецептором розпізнавання структури екзогенного ліпополісахариду, пов'язаного з грамнегативною бактеріальною мікрофлорою. В результаті активації TLR-4 відбувається широкий спектр біологічних реакцій – від індукції синтезу прозапальних цитокінів, інтерферонів, простагландинів до експресії взаємостимулюючих молекул, які є промоторами Т-клітинної активації і визначають розвиток адаптивної імунної відповіді. Тоді як, TLR-2 взаємодіють переважно з ліпопротеїдами грампозитивних бактерій.

На сучасному етапі знання ролі вродженого імунітету в патогенезі багатьох захворювань, у тому числі бруцельозу, разом із досягненнями сучасної геноміки, дозволяє з одного боку прогнозувати ризик розвитку патології або тяжкість її перебігу, з іншого – персоніфікувати фармакотерапію.

Таким чином, тема обрана Гусейновим Ельчином Мамедом огли є актуальною та своєчасною.

2. Зв'язок теми дисертації з планом науково-дослідної роботи

Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб з курсом епідеміології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України на тему: «Особливості перебігу вірусних та бактеріальних інфекцій в залежності від генетичних, морфологічних та метаболічних факторів» (номер державної реєстрації 0104U003552). Дисертант був співвиконавцем роботи. Науковим консультантом дисертаційної роботи є завідувач кафедрою інфекційних хвороб з курсом епідеміології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України, д.мед.н., професор Мороз Лариса Василівна.

3. Наукова новизна дослідження

Результати, що отриманні в ході виконання дисертаційної роботи Гусейнова Ельчина Мамед огли містять наукову новизну, а саме розширені наукові дані про епідеміологічні та клінічні особливості перебігу гострого бруцельозу враховуючи вікові та гендерні аспекти в Республіці Азербайджан.

Вперше в Республіці Азербайджан виявлені особливості ураження та поширеності ускладнень з боку серцево-судинної та гепатобіліарної систем у хворих на гострий бруцельоз в залежності від віку, статі, ступеня важкості, змін імунологічних показників та поліморфізму генів IL-4, IL-6 та TLR-4, TLR-2.

Встановлена, асоціація щодо показників цитолізу у сироватці крові та статті хворих на гострий бруцельоз.

Дисертантом проведено ретельне дослідження серцево-судинної системи у хворих з гострим бруцельозом. Встановлено, що у $77,50 \pm 3,81\%$ осіб з гострим бруцельозом виявлено ознаки ураження серця, як безпосередньо міокарду, так і провідної системи серця, що є прогностично небезпечним фактором і свідченням про те, що є потреба в удосконаленні підходів до патогенетичної терапії.

Вперше дисертантом в Республіці Азербайджан встановлено поширеність поліморфізму генів IL-4, IL-6 та TLR-4, TLR-2 в тому числі, в залежності від ступеня важкості гострого бруцельозу.

Автором доведено, що серед носіїв С/Т поліморфного (С-589Т) гену IL-4, визначався значно підвищений ризик захворювання на гострий бруцельоз ($\chi^2=29,73$; $p<0,0001$; $OR=9,63$; 95% CI [3.43 – 27.03], тоді як носійство гомозиготного генотипу С/С, навпаки, мало захисний ефект щодо розвитку гострого бруцельозу ($OR=0,10$, 95% CI 0,04–0,25).

Встановлено, що гомозиготний генотип Gln/Gln поліморфного (Arg753Gln) гена TLR-2 достовірно частіше зустрічався серед хворих на гострий бруцельоз з важким перебігом, в порівнянні з хворими з легким ступенем важкості $OR = 0.01$; 95% CI [0,00 - 0,05]; $\chi^2 = 54,41$; $p = 0,002$. Тоді як серед хворих з важким перебігом гострого бруцельозу носіїв генотипу Arg/Arg не було виявлено. Отже, носійство генотипу Gln/Gln може виступати в якості предиктора більш тяжкого перебігу гострого бруцельозу.

Вперше проаналізовані та встановлені предиктори ураження серцево-судинної та гепатобіліарної системи у хворих на гострий бруцельоз в залежності від поліморфізму генів IL-4, IL-6 та TLR-4, TLR-2.

Розширені уявлення про прогностичні чинники розвитку ускладнень з боку ССС та гепатобіліарної систем у хворих на гострий бруцельоз в залежності від активності запального процесу та поліморфізму генів IL-4(-6), TLR-2(-4).

Дисертантом вперше встановлено зниження на 94,67% ризику розвитку ускладнень з боку ССС у хворих на гострий бруцельоз носіїв генотипу А/Г гена TLR-4 в порівнянні з носіями генотипу G/G та на 56,39% носіїв генотипу А/А в порівнянні з носіями генотипу G/G.

Доповнені дані щодо ефективності різних схем лікування гострого бруцельозу та динаміку про- та протизапальних інтерлейкінів, а також TLR-2(-4) до та після терапії. Вперше за допомогою багатофакторного аналізу коваріацій

(MANCOVA) встановлено, що поліморфізми Arg/Gln і Arg/Arg гена TLR-2 порівняно з Gln/Gln сприяли пришвидшеній нормалізації ШОЕ, СРБ, рівнів АЛТ, ІЛ-6, TLR-2, TLR-4 в сироватці крові.

4. Практичне значення результатів дослідження

Результати проведеного комплексного дослідження стали підставою для: прискіпливого дослідження стану гепатобіліарної та серцево-судинної систем у пацієнтів з гострим бруцельозом з обов'язковим застосуванням інструментальних методів обстеження з метою раннього виявлення ознак їх ураження та вчасного залучення відповідних лікувальних заходів.

Дисертантом обґрунтована доцільність проведення дослідження сироваткових рівнів інтерлейкінів-4 та -6 до та після терапії гострого бруцельозу для встановлення ефективності лікувальних заходів.

З метою проведення вчасної діагностики в якості прогностичних критеріїв розвитку гострого бруцельозу запропоновано визначення генетичних маркерів, а саме поліморфізму гену ІЛ-4(C-589T), гену ІЛ-6 (-174 G/C), гену TLR-4 (Asp299G) та гену TLR-2 (Arg753Gln).

Матеріали дисертаційного дослідження Гусейнова Ельчина Мамед огли можуть використовуватися в клінічній практиці інфекційних відділень багатoproфільних лікарень, лікарями сімейної медицини, кардіологами та іншими спеціалістами для своєчасного виявлення пацієнтів з гострим бруцельозом покращення діагностичних алгоритмів даного захворювання та призначення адекватних схем лікування.

5. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, мета роботи

Мета роботи, яка поставлена в дисертації, актуальна, конкретна. Завдання дослідження логічно витікають із поставленої мети, відображають суть та зміст роботи, що проводилася. Чітко визначений об'єкт дослідження, відповідно до назви роботи та поставленої мети.

Оформлення дисертації відповідає сучасним вимогам. Основна частина роботи написана за традиційним планом і складається із вступу, огляду літератури, 6 розділів власних досліджень, обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаної літератури. Робота ілюстрована 71 таблицею, 29 рисунками.

Висновки роботи аргументовані, витікають із матеріалу дисертації та відповідають поставленим завданням. Матеріали дисертаційної роботи достатньо висвітлені в наукових публікаціях, впроваджені в практику охорони здоров'я та навчальний процес вищих навчальних закладів.

Огляд літератури складається з 4-х підрозділів, в яких автор на достатньо глибокому рівні висвітлює актуальні питання епідеміології гострого бруцельозу на сучасному етапі, як в світі, так і в Республіці Азербайджан, зокрема. Також автором прискіпливо проаналізовані клінічні особливості гострого бруцельозу та розвиток можливих ускладнень з боку різних органів та систем.

Був проведений детальний аналіз та узагальнення даних щодо поширеності поліморфізму генів IL-4, IL -6 та генів TLR-2, TLR -4 та їх можливий зв'язок з перебігом бруцельозу та впливом на ефективність терапії гострого бруцельозу. В підрозділі 1.4 висвітленні сучасні погляди на проблему лікування гострого бруцельозу різними схемами враховуючи важкість стану пацієнтів та наявність можливих ускладнень.

Огляд літератури є чітко структурованим та обґрунтовує обраний напрямок дослідження.

Розділ «Дизайн, матеріали та методи дослідження» розподіляється на два підрозділи: «Клінічна та параклінічна характеристика обстежених хворих» і «Методи дослідження».

Дисертантом було проведене обстеження 178 осіб, які зверталися за медичною допомогою в лікувальні заклади м. Баку, протягом 2010-2018 років з підозрою на гострий бруцельоз. З яких повністю відповідало всім критеріям включення в дослідження лише 120 осіб, які склали основну групу.

Набір пацієнтів та необхідний комплекс лабораторних та інструментальних досліджень здійснювалися на базі «Baku Clinic», Клінічного медичного центру м. Баку, Клініко-епідеміологічної лабораторії при Азербайджанському медичному університеті.

Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб, які проходили плановий щорічний огляд в Центральній клінічній лікарні м. Баку, Республіка Азербайджан. Групи були репрезентативні за віком та статтю. Пацієнти обох груп були етнічними азербайджанцями, які постійно проживають в Республіці Азербайджан. Середній вік пацієнтів в основній групі становив $35,9 \pm 2,8$ років.

Діагнозу гострого бруцельозу ґрунтувався на тривалості клінічних симптомів, а саме до 3 місяців від моменту появи перших скарг, результатах імуноферментного дослідження, а саме виявлення Ig M до бруцел, позитивній реакції Райта.

У другому підрозділі «Методи дослідження» наведений опис методів для встановлення важкості бруцельозу та діагностики ускладнень з боку гепатобіліарної та серцево-судинної систем з визначенням загальноклінічних лабораторних показників, а також з проведенням інструментальних методів дослідження, а саме ЕКГ, ехокардіографії та УЗД органів черевної порожнини.

Детально описані методики проведення імуноферментного аналізу для визначення вмісту IL-6, IL-4, TLR-2 та TLR-4 в сироватці крові. Дослідження проводились в лабораторії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова під керівництвом зав. кафедри біологічної та загальної хімії, д.мед.н., професор Заїчко Н.В.

Для визначення поліморфізму генів IL-4(-6) TLR-2(-4) проводили типування за допомогою ПЛР з використанням специфічних праймерів в навчально-науковій клініко-діагностичній лабораторії ПЛР Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (завідуюча лабораторією Людкевич Г.П.).

Також дисертантом ретельно описані методи за допомогою яких проводилась статистична обробка отриманих в ході наукового дослідження результатів.

Третій розділ «Особливості ураження серцево-судинної та гепатобіліарної систем у хворих на гострий бруцельоз» представлений двома підрозділами присвячених вивченню ускладнень гострого бруцельозу.

Під час дослідження автором було встановлено, що рівень АЛТ в сироватці крові був в 1,9 разів вищим в групі хворих на гострий бруцельоз, ніж в групі практично здорових осіб, а рівень АСТ в сироватці крові відповідно майже в 2,5 разів.

Були встановлені гендерні особливості у пацієнтів з нормальним і підвищеним рівнем трансфераз в сироватці крові. Так, в 2,5 раз частіше серед чоловіків зустрічались особи з підвищеним рівнем трансфераз в порівнянні з особами жіночої статі. Встановлено, що чоловіча стать серед хворих на гострий бруцельоз асоціюється з більш частим виявленням підвищеного рівня АЛТ в сироватці крові (OR=3,65; 95 % CI [1,28-10,41]; p=0,015).

При ультразвуковому дослідженні органів черевної порожнини було встановлено, що гепатомегалія та спленомегалія достовірно частіше виявляється у хворих на гострий бруцельоз в порівнянні з практично здоровими особами в 12 та 4,8 разів відповідно.

Виявлено, що в групі хворих з гострим бруцельозом з ознаками ураження печінки артралгії, зниження апетиту та зниження маси тіла зустрічались в 1,6, 6,0 та 3,3 рази відповідно частіше, ніж серед пацієнтів, які не мали проблем з гепатобіліарною системою.

Встановлено, що частота відхилення від референтного інтервалу контролю рівнів ШОЕ та СРБ у сироватці крові в 1,5 раз частіше реєструвалося серед пацієнтів з гострим бруцельозом з ознаками ураження печінки, ніж серед пацієнтів, які не мали ознаки ураження печінки.

Встановлено, що 93 (77,50%) хворих з гострим бруцельозом мали ті чи інші ознаки порушень у роботі серцево-судинної системи (ССС), виявлені клінічно або за результатами функціонального обстеження.

Найбільш частими змінами при клінічному обстеженні були кардіалгія неішемічного характеру, яка спостерігалася у 44 хворих ($36,67 \pm 4,99\%$), ослаблення I тону на верхівці – у 55 ($45,83 \pm 5,17\%$) пацієнтів, гіпотонія – у 49 пацієнтів ($40,83 \pm 5,09\%$).

Аналіз даних електрокардіографії у 12 відведеннях виявив низку змін у роботі серця хворих з гострим бруцельозом. Переважна більшість стосувалася порушень автоматизму $67,54 \pm 4,85\%$ (виявлені у 81 пацієнта) та процесів реполяризації шлуночків $31,65 \pm 4,82\%$ (у 38 осіб).

Також у хворих з бруцельозом знайдені достовірні відмінності у розмірах та об'ємах лівих відділів серця.

Четвертий розділ «Поширеність поліморфізмів IL-4 та IL-6 у хворих на гострий бруцельоз та їх взаємозв'язок з рівнями IL-4 та IL-6 в сироватці крові» складається з 4-х підрозділів, кожен з яких окремо присвячений проблемі поширеності поліморфізмів IL-4 та IL-6 в Республіці Азербайджан. Два інших підрозділи висвітлюють зв'язок поліморфізмів генів з рівнями IL-4 та IL-6 в сироватці крові та розвитком ускладнень.

Автором доведено, що серед носіїв С/Т поліморфного (С-589Т) гену IL-4 визначався значно підвищений ризик захворювання на гострий бруцельоз ($\chi^2=29,73$; $p<0,0001$; OR=9,63; 95% CI [3.43–27.03], тоді як носійство гомозиготного генотипу С/С, навпаки, мало протективний ефект щодо розвитку гострого бруцельозу (OR=0,10, 95% CI [0,04–0,25]).

Встановлено, що генотип С/С гену IL-4 в 13 разів частіше виявлявся у хворих на гострий бруцельоз з легким перебігом, ніж з важким ($p<0,05$).

Встановлено, що серед носіїв генотипу С/С рівень IL-4 у сироватці крові був в 1,44 вищим у хворих на гострий бруцельоз в порівнянні з носіями генотипу Т/Т та в 1,2 рази вищим в порівнянні з носіями генотипу С/Т. Отже, протизапальна відповідь, а саме підвищення рівня IL-4 у сироватці крові, була достовірно нижчою серед носіїв генотипу Т/Т ($p<0,05$).

Виявлена асоціація генотипів за поліморфізмом rs2243250 (С-589Т) гену IL-4 та сприйнятливостю до гострого бруцельозу з можливим ураженням печінки.

Доведено, що комбінація генотипів С/Т+Т/Т серед хворих на гострий бруцельоз з ураженням ССС визначалася в 3,7 рази частіше, ніж серед практично здорових осіб (OR = 22.18, 95% CI [7.83 - 62.80]; $\chi^2 = 45.30$, $p < 0,0001$). Отже, носійство генотипів С/Т та Т/Т можуть виступати в якості генетично детермінованих предикторів розвитку ускладнень зі сторони ССС у хворих на

гострий бруцельоз.

Під час аналізу рівнів IL-6 у сироватці крові в залежності від поліморфізму (-174 G/C) гену IL-6 дисертантом встановлено, що у носіїв всіх генотипів, рівень сироваткового IL-6 був вищим в порівнянні з групою контролю. Доведено, що серед носіїв генотипу C/C рівень IL-6 у сироватці крові в 1,46 раз був вищим у хворих на гострий бруцельоз в порівнянні з носіями генотипу G/G та в 1,2 рази вищим в порівнянні з генотипом G/C.

Встановлено, що серед носіїв генотипу C/C поліморфного (-174 G/C) гену IL-6, визначався значно підвищений ризик захворювання на гострий бруцельоз з ураженням печінки ($\chi^2 = 12.26$; $p=0.002$; OR = 0.97; 95% CI [0.28 – 3.41]), в порівнянні з носіями гомозиготного генотипу G/G, що, мало протективний ефект щодо розвитку гострого бруцельозу саме з ураженням гепатобіліарної системи (OR= 0.16, 95% CI [0.05 – 0.50]).

П'ятий розділ дисертаційної роботи «Поширеність поліморфізмів TLR-4 та TLR-2 у хворих на гострий бруцельоз та його взаємозв'язок з рівнями TLR-4 та TLR-2 в сироватці крові» складається також з 4 підрозділів.

Дисертант довів, що серед носіїв гетерозиготного генотипу A/G поліморфного (Asp299Gly) гену TLR-4, визначався значно підвищений ризик захворювання на гострий бруцельоз ($\chi^2=37,85$; $p=0,01$; OR=30,21; 95% CI [6,84–133,41], тоді як носійство гомозиготного генотипу A/A, навпаки, мало протективний ефект щодо розвитку гострого бруцельозу (OR=0,05, 95% CI [0,01–0,16]).

Встановлено, що серед носіїв генотипу A/A поліморфного (Asp299Gly) гену TLR-4 рівень TLR-4 у сироватці крові був в 1,2 рази вищим у хворих на гострий бруцельоз в порівнянні з носіями генотипу G/G та в 1,13 рази вищим в порівнянні з носіями генотипу A/G.

Автором встановлено, що носії алелі G поліморфного (Asp299Gly) гена TLR-4 мали підвищений ризик захворювання на гострий бруцельоз з ураженням печінки (OR=12,76, 95% CI [4.25–38.29]), тоді як у разі носійства алелі A, навпаки - знижений ризик розвитку захворювання на гострий бруцельоз з ураженням печінки (OR = 0.08, 95% CI [0.03–0.24]); модель достовірна при $\chi^2=27.87$, $p<0,0001$).

Дисертантом доведено, що носії алелі G поліморфного (Asp299Gly) гену TLR-4 мали підвищений ризик захворіти на гострий бруцельоз з ознаками ураження CCC (OR=7,52, 95% CI [2.61 - 21.67]), тоді як в разі носійства алелі A, навпаки - знижений ризик розвитку захворювання на гострий бруцельоз з ураженням CCC (OR=0,13, 95% CI [0.05-0.38]); модель достовірна при $\chi^2=17.98$, $p<0,0001$).

Виявлено, що серед носіїв генотипу Arg/Gln поліморфного (Arg753Gln)

гену TLR-2, визначався значно підвищений ризик захворювання на гострий бруцельоз ($\chi^2 = 4,29$; $p = 0,04$; OR = 2,57; 95% CI [0,83-7,92]), тоді як носійство гомозиготного генотипу Arg/Arg, навпаки, мало протективний ефект щодо розвитку гострого бруцельозу (OR = 0,34, 95% CI [0,13-0,89]).

Встановлено, що носії алелі Gln поліморфного (Arg753Gln) гену TLR-2 мали підвищений ризик захворіти на гострий бруцельоз з ураженням печінки (OR=5,92, 95% CI [2.52 – 13.94]), тоді як в разі носійства алелі Arg, навпаки - знижений ризик розвитку захворювання на гострий бруцельоз з ураженням печінки (OR=0.17, 95% CI [0.07 – 0.40]); модель достовірна при $\chi^2=18.69$, $p<0,0001$.

Встановлено, що серед носіїв генотипу Arg/Gln гену TLR-2, визначався значно підвищений ризик захворювання на гострий бруцельоз з ураженням CCC ($\chi^2=5.68$; $p=0,02$; OR=3.10; 95% CI [0.99-9.67]), тоді як носійство гомозиготного генотипу Arg/Arg, навпаки, мало протективний ефект щодо розвитку гострого бруцельозу з ознаками ураження CCC (OR=0.28, 95% CI [0.10-0.74]).

В шостому розділі «Прогноз виникнення ускладнень з боку гепатобіліарної та серцево-судинної системи у хворих на гострий бруцельоз» була використана біваріативна пробіт модель, яка описує можливість спільності ризику через спільну матрицю коваріацій обох наслідків та був застосований найбільш потужний підхід з постеріорною крос-валідацією виду «leave-one-out» для тестування прогностичної спроможності моделі.

Було встановлено зниження на 94,67% ризику розвитку ускладнень з боку серцево-судинної системи у хворих на гострий бруцельоз носіїв генотипу A/G гена TLR4 в порівнянні з носіями генотипу G/G та на 56,39% носіїв генотипу A/A в порівнянні з носіями генотипу G/G.

Ризик виникнення ускладнень з боку серцево-судинної системи при генотипі G/C гена IL-6 при порівнянні з генотипом C/C зменшувався на 20,54% та збільшувався на 27,31% при умові збільшення вмісту IL-6 в сироватці крові.

Розділ 7 «Ефективність різних схем терапії гострого бруцельозу» включає два підрозділи.

В підрозділі 7.1 «Динаміка лабораторних показників до та після етіотропної терапії гострого бруцельозу» встановлено, що рівні IL-4 та IL-6 в сироватці крові були в 1,6 та в 1,8 разів вищими у хворих на гострий бруцельоз до лікування ніж після, та в 1,8 та в 2,0 рази вищими в порівнянні з практично здоровими особами.

Рівень TLR-4 в сироватці крові в 1,33 рази зменшився після лікування у хворих на гострий бруцельоз, а рівень TLR-2 – в 1,6 разів відповідно.

Дисертантом доведено, що лікування хворих на гострий бруцельоз обома схемами мало схожий результат за динамікою 11 ознак перебігу гострого бруцельозу.

Лікування гострого бруцельозу обома схемами етіотропної терапії мало схожий результат за динамікою 11 ознак перебігу гострого бруцельозу і суттєво не модифікувалося за наявності у даних пацієнтів патології серцево-судинної системи.

Обидві схеми лікування гострого бруцельозу обумовлюють два достовірно різні процеси одужання за динамікою 11 ознак перебігу гострого бруцельозу за наявності гепатобіліарної патології у даних пацієнтів

Вище наведені дані були отримані автором при застосуванні багатомірного багатофакторного аналізу коваріацій (MANCOVA).

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів дисертації». В даному розділі результати, отримані в дослідженні та основні положення дисертації співставляються з даними інших дослідників. Даний розділ написано грамотно.

Висновки, практичні рекомендації

На основі ретельного аналізу результатів проведеного дослідження і даних літератури сформульовані висновки та практичні рекомендації, які мають безперечну наукову та практичну цінність. Висновки зроблені на підставі отриманих результатів, обґрунтовані, містять фактичний матеріал, відповідають завданням дослідження.

Список літератури складений правильно згідно сучасних вимог та стандартів, містить переважно нові літературні джерела.

7. Повнота викладення результатів дослідження в опублікованих роботах

За матеріалами дисертації опубліковано 29 праць, із них 21 – стаття в наукових спеціалізованих виданнях (з них 2 – у журналах, які обліковуються наукометричною базою «SCOPUS», 8 – у наукових фахових виданнях, які входять до переліку, затвердженого МОН України, 10 – у закордонних наукових журналах, 18 – одноосібних) та 8 тез у матеріалах науково-практичних конференцій.

Зауваження до дисертації щодо їх змісту і оформлення.

- 1) Суттєвих зауважень до дисертацій немає, окрім окремих граматичних і стилістичних помилок, які жодним чином не впливають на якість дисертаційного дослідження.

Вище зазначені зауваження не зменшують науково – теоретичного та практичного значення дисертації Гусейнова Ельчин Мамед огли та цінність отриманих результатів.

У порядку дискусії вважаємо за доцільно задати наступні питання:

- 1) Які патогенетичні основи частішого формування сакроілеїту та периферійних артритів у жінок, ніж у чоловіків?
- 2) Про що свідчить підвищена активність АсАТ та АлАТ у хворих на бруцельоз та чому вона частіше зустрічається у чоловіків?
- 3) Чи впливав поліморфізм IL-4(-6) та TLR 2 (-4) на рівні АлАТ, АсАТ, вираженість суглобового синдрому та ефективність їх усунення в результаті лікування бруцельозу?
- 4) На скільки дороговартісні обстеження з визначення предикторів тяжкості бруцельозу та його ускладнень?

8. Відповідність дисертації вимогам, які пред'являються

На основі всебічного аналізу представленої роботи можна прийти до висновку, що дисертація Гусейнова Ельчина Мамед огли на тему: «Клініко-епідеміологічна характеристика, діагностика, лікування та прогноз гострого бруцельозу», яка виконана у Вінницькому національному університеті ім. М.І. Пирогова (науковий консультант завідувач кафедри інфекційних хвороб з курсом епідеміології, д.мед.н., професор Мороз Л.В.) є завершеним самостійним науковим дослідженням, що виконане на сучасному науково-методичному рівні.

Дисертація Гусейнова Ельчина Мамед огли «Клініко-епідеміологічна характеристика, діагностика, лікування та прогноз гострого бруцельозу» за актуальністю, напрямком дослідження, новизною, науковим і практичним значенням, повністю відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів» затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів № 656 від 19.08.2015 року, № 1159 від 30.12.2015 року, №567 від 27.07.2016 року) щодо докторських дисертацій, а її автор заслуговує доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби.

Офіційний опонент

Завідувач кафедри інфекційних хвороб та епідеміології

Івано-Франківського національного

медичного університету МОЗ України,

д.мед.н., професор



Пришляк О.Я.

