

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Черенько С. О. на дисертацію Разнатовської Олени Миколаївни на тему: «Патогенетичне обґрунтування оптимізації лікування хворих на мультирезистентний деструктивний туберкульоз легень», подану до захисту на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.26 – фтизіатрія

Актуальність вибраної теми дисертації

Незважаючи на великі досягнення щодо хіміотерапії туберкульозу, результати лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) легень залишаються недостатніми. Україна займає останнє місце у світі по ефективності лікування МРТБ легень, яка складає, за даними когортного аналізу, 36 %. Низькі результати лікування даної категорії хворих обумовлені тим, що збільшується вплив резистентності мікобактерій туберкульозу (МБТ) до протитуберкульозних препаратів I та II ряду. Тому застосування імуномодуляторів саме при МРТБ легень, коли потрібно підвищити фагоцитарну активність макрофагів, є дуже актуальною проблемою. У світі за рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я дуже обмежено використовується патогенетичне лікування. Але, що стосується МРТБ легень, увага до імуномodelюючих препаратів досить висока. Стосовно патогенетичного лікування для подолання побічних реакцій також приділяється велика увага, оскільки переносимість протитуберкульозних препаратів погана. Побічні реакції складають половину відсотків, із них до 30 % можуть бути тяжкі побічні реакції, які потребують відміни препарату, що впливає на результати лікування, знижуючи його ефективність.

У зв'язку із зазначенім вище, дисертаційна робота О. М. Разнатовської, що спрямована на вирішення завдання, пов'язаного з підвищенням ефективності та покращенням переносимості поліхіміотерапії у хворих на

деструктивний МРТБ легень шляхом розробки додаткового комплексу лікування на підставі встановлених патогенетичних механізмів тяжкого перебігу захворювання, спрямованого на корекцію імунологічних, біохімічних та вегетативних змін, а також профілактику та зменшення побічних реакцій внаслідок дії протитуберкульозних препаратів, безумовно, є актуальною і має суттєве наукове та практичне значення.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами

Дисертація є фрагментами науково-дослідних робіт кафедри фтизіатрії і пульмонології Запорізького державного медичного університету «Покращення ефективності і переносимості поліхіміотерапії у хворих на хіміорезистентний деструктивний туберкульоз легень» (№ державної реєстрації 0110U00905) та «Дослідження динаміки стану імунітету, встановлення критеріїв його порушення та розробка своєчасної їх корекції у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень в процесі інтенсивної фази лікування» (№ державної реєстрації 0114U000969).

Новизна дослідження та одержаних результатів

Автором додовано наукові дані щодо особливостей перебігу деструктивного МРТБ легень: при нових та повторних випадках переважають молоді працездатні особи до 41 років, з поширеним однобічним та обмеженим процесом переважно з однією каверною розмірами до 4-х см у діаметрі, а при хронічному процесі – особи старше 41 років, з поширеним двобічним процесом у легенях з численними кавернами понад 4-х см у діаметрі.

У хворих на деструктивний МРТБ легень додовані наукові дані щодо патогенетичних змін імунологічних, біохімічних та вегетативних показників та зв'язок між ними. Особливостями імунологічних змін є зростання вмісту про- та протизапальних цитокінів у сироватці крові з вираженим дисбалансом їх співвідношення. Вегетативна дисфункція проявляється

симпатикотонією. Зміни перекисного окиснення білків проявляються інтенсивним окисним стресом, зниженням адаптаційно-компенсаторних можливостей організму та високим рівнем продуктів вторинної ендогенної інтоксикації. Підвищення сироваткового рівня цитокінів пов'язано зі зростанням інтенсивності окисного стресу, виразністю вторинної ендогенної інтоксикації та зростанням інтенсивності симпатикотонії.

Дисертантом обґрунтована доцільність застосування у хворих на деструктивний МРТБ легень у комплексному лікуванні імуномодулятора глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію для корекції імунологічних змін, анксіолітика мебікар для корекції вегетативних порушень, цитопротектору пропіонату дигідрат для корекції змін перекисного окиснення білків з усуненням вторинної ендогенної інтоксикації.

Обґрунтована доцільність застосування додаткового патогенетичного лікування, яке спрямоване на корекцію імунологічних змін, вегетативних порушень та змін перекисного окиснення білків з усуненням ознак вторинної ендогенної інтоксикації, при застосуванні з метою профілактики та зменшення побічних реакцій внаслідок дії протитуберкульозних препаратів, що сприяє підвищенню ефективності лікування на 23,1 %, покращує переносимість протитуберкульозної хіміотерапії (зменшення кількості побічних реакцій у 2,9 разу).

Практичне значення результатів дослідження

Автором розроблено нові способи діагностики та лікування цих хворих, прогнозування перебігу деструктивного МРТБ легень. Обґрунтована доцільність визначення активності туберкульозного процесу у хворих на деструктивний МРТБ легень шляхом дослідження у сироватці крові рівня показників про- та протизапальних цитокінів (IL-2, IL-6, IL-4, IL-10 та TNF- α), діагностики вегетативних порушень шляхом дослідження показників варіабельності серцевого ритму (частоти серцевих скорочень (ЧСС), варіаційного розмаху (РВ), амплітуди моди (AMo), моди (Mo) та індексу

напруження(ІН)), діагностики змін перекисного окислення білків шляхом визначення у сироватці крові рівнів маркерів спонтанної та метал-індукованої окисної модифікації білків (альдегідфенілгідрозонів і кетонфенілгідрозонів), визначення наявності вторинної ендогенної інтоксикації шляхом визначення у сироватці крові рівня показників молекул середніх мас спонтанної окисної модифікації білків. Виявлені зміни є підставою для призначення додаткового патогенетичного лікування.

У хворих на деструктивний МРТБ легень обґрунтована доцільність застосування додаткового патогенетичного лікування, яке спрямоване на корекцію імунологічних, біохімічних та вегетативних змін, при застосуванні з метою профілактики та зменшення побічних реакцій внаслідок дії протитуберкульозних препаратів. Встановлено показання для додаткового призначення у цих хворих імуномодулятора глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію, анксіолітика мебікар та цитопротектору пропіонату дигідрат. Запропоновані підходи до оптимізації лікування хворих на деструктивний МРТБ легень дозволяють підвищити ефективність лікування на 23,1 % та покращити переносимість поліхімітерапії (зменшення кількості побічних реакцій у 2,9 разу).

Результати роботи впроваджені в практичну роботу відділень Комунальної установи «Запорізький обласний протитуберкульозний клінічний диспансер», протитуберкульозних диспансерів міст Запоріжжя, Бердянськ, Мелітополь, у навчальній процес на кафедрі фтизіатрії і пульмонології Запорізького державного медичного університету.

За матеріалами дисертації видано монографію «Иммунологические особенности химиорезистентного туберкулеза легких» (Saarbrucken, Deutschland, 2013), 2 методичних рекомендацій МОЗ України «Спосіб прогнозування перебігу хіміорезистентного туберкульозу легень» (м. Київ, 2014) та «Спосіб діагностики вторинної ендогенної інтоксикації у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень» (м. Київ, 2014), інформаційний лист

«Спосіб лікування хворих на хіміорезистентний деструктивний туберкульоз легень» (м. Київ, 2012), 2 нововведення «Спосіб лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень» (м. Київ, 2012) та «Спосіб лікування хворих на хіміорезистентний деструктивний туберкульоз легень» (м. Київ, 2012), навчальний посібник «Побочные реакции противотуберкулезных препаратов» (Київ, 2014). Отримано 7 патентів України на корисні моделі.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Дисертаційна робота виконана на сучасному науково-методичному рівні й ґрунтуються на достатньому клінічному матеріалі (250 хворих на деструктивний МРТБ; 30 здорових осіб). Дизайн дослідження (рандомізоване, контролюване, проспективне, ретроспективне) та достатня кількість спостережень дозволяють проводити статистичну обробку даних та отримати вірогідні результати. Методи досліджень, застосовані в роботі, є стандартними, інформативними і адекватними щодо поставленої мети та завдань. Бо були застосовані методи параметричної та непараметричної варіаційної статистики залежно від нормальності розподілення хворих у групах. Порівнювальні показники вважалися еквівалентними якщо 95 % довірчої ймовірності знаходилась у межах $\pm 5\%$ різниці відношення показників, що порівнювались. Дані результатів обстеження та лікування хворих зберігалися, оброблювались та обчислювалися сучасними методами аналізу з використанням статистичного пакету ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 6.0» (Stat Soft Inc., № AXXR712 D833214FAN5).

Повнота викладу матеріалів в опублікованих працях і авторефераті

За темою дисертації опубліковано 35 наукових праць, з яких 1 монографія, 30 статей (в тому числі 18 у наукових фахових виданнях, 8 у міжнародних виданнях, 2 у виданнях, що зареєстровані у міжнародних

наукометричних системах), 5 тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій, з'їздів та симпозіумів.

Послідовність викладу результатів дослідження у дисертації

Дисертація викладена державною мовою на 323 сторінках, проілюстрована 13 рисунками і 9 фотографіями, містить 79 таблиць. Робота складається зі вступу, 6 розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій. Перелік використаних джерел становить 488 найменувань (345 – кирилицею та 143 – латиницею).

Вступ написаний за встановленою для дисертацій формою і дозволяє отримати чітку уяву про невирішенні та суперечливі питання щодо тактики лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз. Дисертантка обґруntовує актуальність наукової роботи, чітко формує мету та завдання дослідження. Задачі, що поставлені автором, відповідають сучасним потребам фтизіатрії, а мета спрямована на вирішення важливої для фтизіатрії проблеми – підвищення лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз.

У розділі 1 «Огляд літератури та вибір напрямків дослідження» автором проведено ретельне вивчення літературних джерел, які пов’язані із поставленими завданнями у дисертаційному дослідженні. Проаналізовано сучасний стан епідеміологічної ситуації МРТБ легень, факторів ризику та проблем лікування в світі та України; частоту та характер побічних реакцій внаслідок дії протитуберкульозних препаратів у хворих на МРТБ легень; імунологічні особливості МРТБ легень; можливості імунологічної корекції препаратом глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію та світовий досвіт його застосування у хворих на МРТБ легень; значення змін вільнорадикального перекисного окислення білків та продуктів їх розпаду у патогенезі туберкульозу легень; значення визначення варіабельності серцевого ритму у хворих на МРТБ легень. Розділ 1 демонструє актуальність проблеми на необхідність глибокого комплексного вивчення у хворих на деструктивний

МРТБ легень імунологічних змін, процесів перекисного окиснення білків, рівнів показників ендогенної інтоксикації, вегетативних порушень, з встановленням взаємозв'язків цих систем та їх впливу на перебіг побічних реакцій внаслідок дії протитуберкульозних препаратів. Тому важливим є на підставі встановлених патогенетичних механізмів тяжкого перебігу захворювання розробка додаткового комплексу патогенетичного лікування, спрямованого на корекцію імунологічних, біохімічних та вегетативних змін, а також профілактику та зменшення побічних реакцій внаслідок дії протитуберкульозних препаратів.

Огляд літератури надає уяву про існуючі проблеми щодо лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз і намічає напрямки власних досліджень для досягнення поставленої мети, обґрунтовує необхідність проведення дисертаційного дослідження. Автор не тільки констатує ту чи іншу позицію авторів, але й обґрунтовано викладає неузгодженість низки положень та недостатньо вивчені питання.

У розділі 2 «Клінічна характеристика дослідження та обстежених осіб, матеріали та методи дослідження» представлені дані про клінічну характеристику дослідження та груп хворих, клінічну характеристику хворих, що включені в дослідження, методи обстеження хворих, методики лікування хворих, статистичну обробку результатів дослідження. Дизайн дослідження, обсяг клінічного матеріалу, застосовані статистичні методи дозволяють отримати вірогідні дані та висновки.

Розділ 3 присвячений вивченю особливостей перебігу деструктивного МРТБ легень (клініко-анамнестичних, лабораторних (імунологічних та біохімічних), функціональних (варіабельність серцевого ритму)) на початку лікування. Також у цьому розділі представлено результати ретроспективного вивчення клініко-анамнестичних особливостей перебігу туберкульозу та тривалість життя у пацієнтів, які померли від МРТБ легень, залежно від випадку захворювання.

Встановлено, що серед контингенту померлих від МРТБ легень несприятливий перебіг мають особи з новими випадками, лікуванням після невдачі хіміотерапії та лікуванням після перерви з термінами тривалості захворювання до 6-ти років. Більш тривалий перебіг захворювання визначається при рецидивах та хронічному процесі (9,6–11,1 років). Безпосередніми причинами смерті хворих є прогресуюче наростання легенево-серцевої недостатності при поширеніх двобічних процесах з численними кавернами у легенях.

У розділі 4 представлено результати вивчення дисеранткою особливостей імунологічних, вегетативних змін, стану вільнопардикального перекисного окислення білків та рівня ендогенної інтоксикації у хворих на деструктивний МРТБ легень, залежно від випадку захворювання, та кореляційні зв'язки між імунологічними, біохімічними та вегетативними показниками у цих хворих.

Встановлено зростання вмісту про- та протизапальних цитокінів у сироватці крові у переважної більшості хворих на деструктивний МРТБ легень, з вираженим дисбалансом їх відношення з переважанням продукції прозапального цитокіну – TNF, що свідчить про активність туберкульозного запального процесу. На цьому фоні визначають вегетативну дисфункцію, яка полягає у підвищенні активності симпатичної ланки вегетативної нервової системи, знижені активності парасимпатичної ланки, підвищенні напруги вегетативної нервової системи. Вегетативна дисфункцію значною мірою обумовлена окисним стресом у вигляді підвищення рівня маркерів спонтанної окисної модифікації білків у сироватці крові, та зниженням адаптаційно-компенсаторних можливостей організму у вигляді підвищення рівня маркерів метал-індукованої окисної модифікації білків.

У розділі 5 «Вплив та ефективність імуномодулятора глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію спрямованого на корекцію імунологічних змін у хворих на деструктивний МРТБ легень» проведено вивчення динаміки

показників стану імунітету у хворих на деструктивний МРТБ легень в процесі лікування з використанням в комплексній терапії імуномодулятора глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію та визначено імунологічні параметри прогнозування несприятливого перебігу та прогресування перебігу деструктивного МРТБ легень за показниками цитокінового профілю та лейкоцитарної формулі.

Проведення у хворих на деструктивний МРТБ легень корекції імунологічних змін шляхом призначення у комплексному лікуванні імуномодулятора глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію сприяє більш вираженому зниженню вмісту цитокінів у сироватці крові: TNF- α у 4,2 разу, IL-6 – у 4,5 разу, IL-2 – у 1,7 разу, IL-10 – у 2,3 разу. У 46,7 % випадків визначається нормалізація показників цитокінів зі зникненням деструктивних змін у легенях, на відміну від контрольної групи (10 %).

Розділ 6 присвячено вивченю ефективності додаткового патогенетичного лікування у хворих на деструктивний МРТБ легень з наведенням клінічних прикладів використання розробленого додаткового патогенетичного лікування у цих хворих.

Встановлено, що застосування додаткового патогенетичного лікування спрямованого на корекцію імунологічних змін, вегетативних порушень та змін перекисного окислення білків з усуненням вторинної ендогенної інтоксикації призводить до підвищення частоти припинення бактеріовиділення у 1,3 разу у порівнянні з контрольною групою, у 1,5 разу частіше у строки до 4-х місяців; підвищення частоти загоєння деструкцій у 1,2 рази зі скороченням середніх термінів на 0,9 місяця; зникнення клініко-лабораторних симптомів частіше у 1,9 разу, у перші 2 місяця зі скороченням середніх термінів їх зникнення на 2,6 місяця, що сприяє підвищенню ефективності лікування на 23,1 %.

Автором доведено, що застосування додаткового патогенетичного лікування у хворих на деструктивний МРТБ легень покращує переносимість

протитуберкульозної хіміотерапії за рахунок профілактики або зменшення/усунення побічних реакцій внаслідок дії протитуберкульозних препаратів, кількість яких достовірно зменшилась у 2,9 разу (22,6 % проти 65,9 %).

Розділ «**Аналіз та обговорення результатів**» логічно завершує дисертацію. Аналізуються і критично оцінюються отримані результати з відповідними даними інших науковців. Підведено підсумки дисертаційного дослідження, які свідчать про вирішення важливої для фтизіатрії проблеми — підвищення ефективності та покращення переносимості поліхіміотерапії у хворих на деструктивний МРТБ легень шляхом розробки додаткового комплексу лікування на підставі встановлених патогенетичних механізмів тяжкого перебігу захворювання, спрямованого на корекцію імунологічних, біохімічних та вегетативних змін, а також профілактику та зменшення побічних реакцій внаслідок дії протитуберкульозних препаратів.

Аналіз і узагальнення результатів дослідження відображає актуальність, мету, завдання, наукову новизну, найсуттєвіші результати і практичне значення роботи, комплексний та сучасний рівень проведених досліджень. Порівняння результатів власних досліджень з відомими даними та їх обговорення підтверджує новизну проведених досліджень та отриманих висновків.

Висновки дисертаційної роботи конкретні, безпосередньо випливають із отриманих Разнатовською О. М. результатів та змісту роботи. Вони є достовірними, обґрунтованими, що забезпечується достатньою кількістю обстежених хворих, застосуванням сучасних високоінформативних методів дослідження, адекватною статистичною обробкою отриманих результатів із використанням сучасного програмного забезпечення, аналізом достатньої кількості літературних джерел. На підставі отриманих результатів запропоновано низку практичних рекомендацій для використання у фтизіатричній практиці. Ці рекомендації мають конкретний характер.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення

Принципових зауважень щодо рецензованої дисертаційної роботи Разнатовської О. М. немає, проте є окремі недоліки, а саме: у роботі зустрічаються окремі стилістичні та орфографічні помилки.

Для уточнення окремих положень хотілося б отримати відповідь на наступна запитання:

1. Чому в якості патогенетичних препаратів обрані саме глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію та мебікар?
2. Який механізм впливу цього патогенетичного комплексу на ефективність лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз?
3. Які на ваш погляд перспективи подальшого удосконалення лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз? Чи потрібно у майбутньому продовжувати дослідження щодо патогенетичних методів лікування?

Вказані дискусійні питання не впливають на цінність отриманих результатів та висновків, що дозволяє дати позитивну оцінку дисертаційному дослідженню.

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Разнатовської Олени Миколаївни «Патогенетичне обґрунтування оптимізації лікування хворих на мультирезистентний деструктивний туберкульоз легень» (науковий консультант – доктор медичних наук, професор Шальмін О.С.) є завершеною, самостійною науково-дослідною працею, в якій представлено нове рішення актуальної проблеми фтизіатрії – підвищення ефективності та покращення переносимості поліхіміотерапії у хворих на мультирезистентний деструктивний туберкульоз легень.

Результати дисертації мають суттєве науково-практичне значення. Основні положення, висновки і практичні рекомендації логічно випливають

отриманих результатів, науково обґрунтовані і чітко сформульовані. Достовірність отриманих результатів не викликає сумніву.

Основні результати досліджень широко апробовані та відображені в статтях, кількість яких відповідає вимогам до докторських дисертацій.

Результати досліджень можуть бути використані в клінічній практиці протитуберкульозних закладів з метою підвищення ефективності лікування хворих на деструктивний мультирезистентний туберкульоз легень.

Результати проведених досліджень і зміст дисертації відповідають спеціальності 14.01.26 – фтизіатрія та профілю спеціалізованої вченого ради Д 26.552.01.

За своєю актуальністю, науковою новизною, обсягом виконаного дослідження та практичною значимістю дисертація відповідає вимогам п. 9 та 10 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567 щодо докторських дисертацій, а здобувач заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук зі спеціальності 14.01.26 – фтизіатрія.

Офіційний опонент,
завідувачка відділу хіміорезистентного туберкульозу
Державної установи «Національний інститут
фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського
Національної академії медичних наук України»
доктор медичних наук, професор

С. О. Черенсько

Підпись проф. С. О. Черенсько
 захищено,

