

вх. № 1 с/р від 12.01.2016р.

**ВІДГУК
ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА**

доктора медичних наук, професора Тодоріко Лілії Дмитрівни
на дисертаційну роботу *«Патогенетичне обґрунтування оптимізації лікування
хворих на мультирезистентний деструктивний туберкульоз легень»*

Разнатовської Олени Миколаївни,
подану до захисту на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук
за спеціальністю 14.01.26 – фтизіатрія

1. Актуальність теми дисертаційної роботи. Позитивні зрушення у контролі за епідемічною ситуацією щодо туберкульозу (ТБ), які досягнуті за останні 5 років, тенденція до вірогідного зниження основних епідеміологічних показників щодо чутливої туберкульозної інфекції не створюють, на сьогодні, платформу для оптимізму. Соціально-економічна ситуація в Україні, зростання питомої ваги випадків ТБ за участі медикаментозно-стійких штамів мікобактерій туберкульозу (МБТ), зокрема, поширення туберкульозу мультирезистентного та із розширеною резистентністю (МРТБ та РРТБ) і збільшення випадків коморбідності ВІЛ/ТБ є тими чинниками, що становлять серйозну проблему і виклики для фтизіатричної та медичної служби у цілому. Питання протидії ТБ в Україні є одним з пріоритетних напрямків державної політики у сфері охорони здоров'я і соціального розвитку та є предметом міжнародних зобов'язань. У 2014 році Україна вперше увійшла до п'яти країн світу з найвищим тягарем МРТБ.

За даними дослідження щодо хіміорезистентного туберкульозу в Україні, яке проводило ВООЗ, 22 % хворих на вперше виявлений туберкульоз (шосте місце після Білорусі, Казахстану, Киргизстану, Молдови і Узбекистану) і 56 % хворих (5 місце) з рецидивами виділяють мультирезистентні мікобактерії. Третина хворих на МРТБ мають РРТБ. Тільки у 34 % хворих на МРТБ в Україні в когорті лікування 2012 року воно було ефективним (середньосвітовий показник – 48 %, окремі країни досягають результату 75-80 %).

На сьогодні основна причина погіршення епідемічної ситуації в Україні полягає у зміні біологічних властивостей мікобактерії туберкульозу (МБТ) з

розвитком мультирезистентності штамів до протитуберкульозних препаратів. Збільшення, за останні 10 років, частоти МРТБ легень серед осіб із раніше неефективно лікованим процесом, визначає гостроту і актуальність проблеми лікування цих хворих. Ця форма туберкульозу характеризується швидким розмноженням МБТ, масивними інфільтративно-казеозними змінами в легенях, численними деструкціями легеневої тканини, вираженим інтоксикаційним синдромом. Інтенсивна хіміотерапія з використанням протитуберкульозних препаратів I та II ряду не завжди ефективна, часто, на тлі лікування, продовжується прогресування хвороби, що призводить до летальних наслідків.

У зв'язку із вищевикладеним, дисертаційна робота О. М. Разнатовської, яка спрямована на вирішення завдання, пов'язаного з підвищенням ефективності та покращенням переносимості поліхіміотерапії у хворих на деструктивний МРТБ легень є актуальною і має наукове та практичне значення.

2. 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).

3. Новизна дослідження та одержаних результатів. Доповнено 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 перебігу

туберкульозної інфекції домінують особи старше 41 років, з поширеним двобічним процесом у легенях з чисельними кавернами понад 4-х см у діаметрі.

Дисертантом доповнені наукові дані щодо патогенезу МРТБ на підставі аналізу виявлених змін окремих імунологічних, біохімічних показників та оцінки вегетативного статусу у хворих на деструктивний МРТБ легень залежно від випадку захворювання, проведений ґрунтовний кореляційний аналіз. Показано, що особливостями імунологічних змін є зростання вмісту про- та протизапальних цитокінів у сироватці крові з вираженим дисбалансом їх співвідношення у бік прозапальної активності, яка не залежить від випадку захворювання. Вегетативна дисфункція проявляється реакцією симпатикотонії у всій вибірці хворих. Встановлено, що зміни пероксидного окиснення білків супроводжуються інтенсивним оксидативним стресом, зниженням адаптаційно-компенсаторних можливостей організму та високим рівнем продуктів вторинної ендогенної інтоксикації. Підвищення сироваткового рівня цитокінів пов'язано зі зростанням інтенсивності оксидативного стресу, виразністю вторинної ендогенної інтоксикації та зростанням інтенсивності симпатикотонії.

Автором обґрунтована доцільність застосування у хворих на деструктивний МРТБ легень у комплексному лікуванні препаратів патогенетичної дії: імуномодулятора глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію для корекції імунологічних змін; анксиолітика мебікару для корекції вегетативних порушень; цитопротектору пропіонату дигідрат для корекції змін пероксидного окиснення білків з усуненням явищ вторинної ендогенної інтоксикації, що сприяє підвищенню ефективності лікування на 23,1 %, покращує, у цілому, переносимість протитуберкульозної хіміотерапії.

4. Практичне значення результатів дослідження. За результатами дисертаційної роботи дисертантом розроблено нові способи діагностики та лікування хворих на деструктивний МРТБ легень.

Автором обґрунтована роль у патогенезі формування туберкульозного процесу у хворих на деструктивний МРТБ легень та доцільність визначення,

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 (АМо), моди (Мо) та індексу напруження (ІН)), діагностики змін пероксидного окиснення білків за маркерами спонтанної та метал-індукованої окисної модифікації білків (альдегідфенілгідразонів і кетонфенілгідразонів), наявності вторинної ендогенної інтоксикації за рівнем показників молекул середніх мас спонтанної окисної модифікації білків. Виявлені зміни стали підставою для призначення додаткового патогенетичного лікування.

Дисертантом обґрунтована доцільність застосування у хворих на деструктивний МРТБ легень додаткового патогенетичного лікування, яке спрямоване на корекцію виявлених імунологічних, біохімічних та вегетативних змін. Установлено показання для додаткового призначення у цих хворих імуномодулятора глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію, анксіолітика мебікару та цитопротектору пропіонату дигідрат.

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

За матеріалами дисертації видано монографію, 2 методичних рекомендацій МОЗ України, інформаційний лист, 2 нововведення, навчальний посібник. Отримано 7 патентів України на корисні моделі.

5. Послідовність викладу результатів дослідження у дисертації.

Дисертація написана українською мовою, викладена в традиційному стилі, за змістом та формою відповідає вимогам ДАК України. Обсяг дисертації 323 сторінки друкованого тексту. Дисертаційна робота складається з наступних розділів: вступу, 6 розділів власних досліджень, аналізу та обговорення

результатів, висновків, практичних рекомендацій, переліку використаних джерел, який становить 488 найменувань (з них 143 – латиницею), що оформлений згідно сучасних вимог.

Робота ілюстрована 79 таблицями, 13 рисунками і 9 фотографіями, що не перевантажують, а вдало доповнюють викладений матеріал. Усі розділи за своєю суттю, науково-методичним підходом, об'ємом і методами статистичного аналізу, тлумаченням отриманих даних, висновками і практичними рекомендаціями відображають важливу і повноцінно виражену наукову дисертаційну роботу.

Загальне враження від дисертації позитивне.

Вступ структурований згідно з вимогами ДАК України, усі фрагменти викладені чітко.

Розділ огляду літератури лаконічний, містить три підрозділи, у яких згідно поставлених мети і завдань дисертації висвітлені основні наукові досягнення по досліджуваній проблемі та чітко окреслені невирішені питання. Зауважень немає.

У розділі «Матеріали та методи дослідження» ґрунтовно висвітлені клінічна характеристика хворих, використані методи дослідження, у тому числі статистичні методи обробки отриманого матеріалу, посилання та дотримання вимог біоетики. Усі методики, що використовуються у наукових дослідженнях, є сучасними й високоінформативними.

Розділ 3 присвячено вивченню особливостей перебігу деструктивного МРТБ легень та складається з 2-х підрозділів. У підрозділі 3.1 наведено результати ретроспективного вивчення клінічно-анамнестичних особливостей перебігу ТБ та тривалості життя у пацієнтів, які померли від МРТБ легень, залежно від випадку захворювання. У підрозділі 3.2 представлено результати проспективного вивчення особливостей перебігу деструктивного МРТБ легень у 250 хворих, які були включені у дослідження, на початку лікування. Установлено особливості клінічно-анамнестичних, імунологічних, біохімічних

та вегетативних змін у хворих на деструктивний МРТБ легень. Усі підрозділи написані змістовно, містять окремі технічні та стилістичні огріхи.

У розділі 4 наведено результати вивчення особливостей окремих показників цитокінової регуляції, змін вегетативного статусу, стану вільнорадикального пероксидного окиснення білків та рівня ендогенної інтоксикації у хворих на деструктивний МРТБ легень залежно від випадку захворювання. Проведено ретельне вивчення кореляційних зв'язків між цитокіновими, біохімічними та показниками вегетативної функції з урахуванням випадку МРТБ. Було встановлено, що особливостями змін цитокінового спектру є зростання вмісту про- та протизапальних інтерлейкінів та ФНП-а у сироватці крові з вираженим дисбалансом їх співвідношення; вегетативна дисфункція проявляється симпатикотонією; зміни пероксидного окиснення білків проявляються інтенсивним оксидативним стресом, зниженням адаптаційно-компенсаторних можливостей організму та високим рівнем синтезу продуктів вторинної ендогенної інтоксикації. Підвищення сироваткового рівня цитокінів пов'язано зі зростанням інтенсивності оксидативного стресу, виразністю вторинної ендогенної інтоксикації та зростанням інтенсивності реакцій симпатикотонії. Окрім стилістичних та технічних огріхів суттєвих зауважень немає.

Розділ 5 присвячений оцінці показників стану цитокінової ланки імунітету у хворих на деструктивний МРТБ легень у динаміці 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 формули. На основі отриманих даних дисертантка обґрунтувала доцільність застосування у хворих на деструктивний МРТБ легень у комплексному лікуванні імуномодулятора глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію для корекції виявлених змін.

У розділі 6 представлено результати вивчення у хворих на деструктивний МРТБ легень впливу та ефективності анкіолітика мебікару на вегетативні порушення, цитопротектору пропіонату дигідрат на зміни вільнорадикального пероксидного окиснення білків та усунення вторинної ендогенної інтоксикації та наведена оцінка загальної ефективності додаткового патогенетичного лікування. Проаналізована частота побічних реакцій внаслідок дії протитуберкульозних препаратів та переносимість поліхіміотерапії у хворих на деструктивний МРТБ легень на тлі застосування додаткового патогенетичного лікування. Завершується розділ наведенням 3-х клінічних прикладів використання розробленого додаткового патогенетичного лікування у цих хворих. Розділ є досить розлогим, варто зробити його більш лаконічним. Цифровий, табличний та рисунковий матеріал вдало доповнюють науковий текст. Розділ написаний ґрунтовно, з дотриманням усіх клінічних вимог та програм стандартної хіміотерапії, містить окремі стилістичні та технічні огріхи. Слід звернути увагу на правильне розміщення табличного матеріалу.

Заключний розділ «Аналіз та узагальнення одержаних результатів» свідчить про глибоке володіння матеріалом, високу аналітичну здатність та клінічну зрілість дисертанта, однак вимагає скорочення й лаконізації за рахунок зменшення цитування основного тексту дисертаційного дослідження та скорочення вступної частини.

Висновки та практичні рекомендації логічно випливають з результатів дослідження, однак вимагають лаконізації та більш чіткішого формулювання.

Показчик літератури відображає сучасну інформацію з досліджуваної проблеми.

Роботу подано до офіційного захисту вперше.

6. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Дисертаційна робота Разнатовської О. М. виконана на сучасному науково-методичному рівні й

ґрунтується на достатньому клінічному матеріалі (250 хворих на деструктивний МРТБ; 30 практично здорових осіб). Дизайн дослідження (рандомізоване, контрольоване, проспективне, ретроспективне) та достатня кількість спостережень дозволяють проводити статистичну обробку даних та отримати вірогідні результати. Методи досліджень, застосовані в роботі, є стандартними, інформативними й адекватними щодо поставленої мети та завдань. Дані результатів обстеження та лікування оброблювались та обчислювались сучасними методами аналізу з використанням статистичного пакету ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 6.0». Верифікація діагнозів та реалізація лікувальних програм здійснена згідно сучасних Європейських рекомендацій та уніфікованих протоколів.

7. Повнота викладу матеріалів в опублікованих працях і авторефераті.

За темою дисертації опубліковано 35 наукових праць, з яких: 1 монографія, 30 статей (у 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. Автореферат дисертації написаний у відповідності зі змістом дисертації та відображає її суть. У ньому викладено основні положення і висновки дисертації.

8. Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення.

Принципових зауважень до тексту і результатів дисертаційного дослідження та автореферату немає. Дисертація та автореферат оформлені відповідно до існуючих вимог ДАК України щодо докторських дисертацій. Виявлені технічні, стилістичні та граматичні помилки не носять принципового характеру. Можливо, дисертанту варто об'єднати висновки 11 та 12.

Таким чином, 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, у цілому, не впливають на якість проведеного наукового дослідження. У ході аналізу дисертаційного дослідження виникли дискусійні запитання:

1. Які особливості цитокінової регуляції у хворих на МРТБ з тривалим хронічним перебігом запального процесу були встановлені Вами у ході проведення дослідження?
2. Чим можна пояснити домінанту симпатичної ланки регуляції ВНС у хворих на деструктивний легеневий туберкульоз? Чи залежить вегетативна регуляція від випадку захворювання?
3. На вашу думку, чи достатнім є 14-денний курс лікування пропіонатом дигідрат у хворих на деструктивний МРТБ з метою корекції змін пероксидного окиснення білків та зниження оксидативного стресу і явищ вторинної ендогенної інтоксикації? Що входить у поняття вторинна ендогенна інтоксикація?

9. Рекомендації щодо використання результатів дисертації у практиці.

Результати дисертаційної роботи можуть бути впроваджені у практичну діяльність протитуберкульозних закладів з метою підвищення ефективності лікування хворих на деструктивний мультирезистентний туберкульоз легень.

10. Відповідність дисертації встановленим вимогам. Дисертаційна робота Разнатовської Олени Миколаївни «Патогенетичне обґрунтування оптимізації лікування хворих на мультирезистентний деструктивний туберкульоз легень» є завершеним, самостійно виконаним науковим дослідженням, яке за актуальністю, науковою новизною одержаних результатів, теоретичним та практичним значенням, у цілому, відповідає сучасним вимогам п. 9 та 10 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника» ДАК України до дисертації на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук (науковий консультант – доктор медичних наук, професор О. С. Шальмін). Вона містить нове рішення

актуальної проблеми фтизіатрії – підвищення ефективності та покращання переносимості поліхіміотерапії у хворих на мультирезистентний деструктивний туберкульоз легень. Зміст дисертації відповідає спеціальності 14.01.26 – фтизіатрія. Основні результати дисертаційної роботи апробовані на науково-практичних конференціях, у повному об’ємі опубліковані у наукових журналах та збірниках праць.

Таким чином, за своєю актуальністю, науковою новизною, обсягом виконаного дослідження та практичною значимістю дисертаційне дослідження 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 її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук зі спеціальності 14.01.26 – фтизіатрія.

Офіційний опонент,
Академік академії вищої освіти України,
завідувач кафедри фтизіатрії та пульмонології
Вищого державного навчального закладу України
«Буковинський державний медичний університет»
доктор медичних наук, професор

 Л. Д. Тодоріко



