

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Шевченко О.С. 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 выбраної теми дисертації

Підвищення ефективності лікування туберкульозу є важливою проблемою, оскільки все частіше ми зустрічаємо первинну та вторинну резистентність мікобактерій туберкульозу (МБТ) до хіміопрепаратів, погану переносимість терапії, особливо на фоні супутньої патології. Важливу роль відіграє комплексний підхід до лікування. Успіх хіміотерапії напряму залежить не тільки від впливу на МБТ антибактеріальними препаратами, але і адаптивних можливостей організму при розвитку патологічного процесу. Провідна роль в механізмах імунного захисту належить клітинним реакціям. Бактерицидний потенціал макрофага реалізується за рахунок активних форм кисню, що ініціює перекисне окислення ліпідів та білків, активації прозапальних та протизапальних цитокінів. Втрата збалансованості протизапальної відповіді призводить до глибокої імунодепресії, що в клініці проявляється хронізацією інфекції, порушенням процесів репарації, поглибленим ендотоксикозу, формуванням поліорганної недостатності.

Особливу увагу необхідно приділяти функціональним можливостям серцево-судинної системи на фоні туберкульозної інфекції як предиктору несприятливого прогнозу. На цей час, показник варіабельності серцевого ритму визнаний найбільш інформативним неінвазивним методом кількісної оцінки вегетативної регуляції серцевого ритму, що відзеркалює вегетативний баланс і функціональні резерви механізмів його управління. При депресії вегетативної регуляції знижується стійкість механізмів регуляції гомеостазу, що має негативний вплив на перебіг специфічного процесу.

Системна запальна реакція є універсальним патогенетичним механізмом реагування макроорганізму, тому побудова моделі оцінки резистентності організму на етапах хронічного запального процесу при туберкульозній інфекції і може стати ключовим моментом при виборі тактики терапії супроводження для підвищення ефективності лікування в цілому.

Тому, дисертаційна робота Олени Миколаївни Разнатовської спрямована на вирішення проблеми, підвищенню ефективності та покращенням переносимості поліхіміотерапії у хворих на деструктивний МРТБ легень шляхом встановлення патогенетичних механізмів тяжкого перебігу захворювання та обґрунтування призначення патогенетичної терапії спрямованої на корекцію імунологічних, біохімічних та вегетативних змін є актуальною і має суттєве наукове та практичне значення.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами

Дисертаційна робота Разнатовської О.М. 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

Здобувачем доповнено наукові дані щодо клініко-рентгенологічних маркерів несприятливого перебігу деструктивного МРТБ легень в залежності від випадку захворювання. Шляхом ретроспективного аналізу випадків смерті, виділені найнесприятливіші профілі медикаментозної резистентності МБТ.

Доповнені наукові дані щодо механізмів дисадаптації імунологічних, біохімічних та вегетативних показників у хворих на деструктивний МРТБ легень. Встановлено, що особливостями імунологічних змін є вираженим дисбалансом про- та протизапальних цитокінів, інтенсивний окисний стрес, зі зниженням адаптаційно-компенсаторних можливостей організму, вегетативною дисфункцією та високим рівнем продуктів вторинної ендогенної інтоксикації. Встановлено, що найбільш виражена ендогенна інтоксикація у хворих на ХТБ та НЛТБ, що супроводжується достовірним зростанням СРБ та γ -глобулінів на тлі зниження α_1 -глобулінів.

Здобувачем обґрунтована доцільність застосування у хворих на деструктивний МРТБ легень у комплексному лікуванні імуномодулятора глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію для корекції імунозапальних механізмів прогресування захворювання, анксіолітика мебікар для корекції симпатікотонії, цитопротектору пропіонату дигідрат для корекції змін перекисного окиснення білків з усуненням вторинної ендогенної інтоксикації. Автором обґрунтована доцільність застосування додаткового патогенетичного лікування, з метою профілактики та зменшення побічних реакцій внаслідок дії протитуберкульозних препаратів, що сприяє підвищенню ефективності лікування.

Наукова новизна отриманих результатів підтверджена сьома державними патентами України на корисну модель.

Практичне значення результатів дослідження

Практична цінність дисертаційної роботи полягає в тому, що здобувачем обґрунтована доцільність використання показників цитокінового профілю, варіабельності серцевого ритму, перекісного окислення білків та маркерів ендогенної інтоксикації для визначення активності туберкульозного процесу у хворих на деструктивний МРТБ легень та призначення додаткового патогенетичного лікування.

Оленою Миколаївною встановлено показання для додаткового призначення у цих хворих імуномодулятора глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію, анксіолітика мебікар та цитопротектору пропіонату дигідрат. Запропоновані та апробовані схеми оптимізації лікування хворих на деструктивний МРТБ легень дозволили підвищити ефективність лікування на 23 % та покращити переносимість поліхіміотерапії.

Результати дослідження апробовані і 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 2 методичні рекомендації МОЗ України, інформаційний лист, 2 нововведення.

Послідовність викладу результатів дослідження у дисертації

Дисертаційна робота побудована за загальноприйнятним планом, оформлена відповідно до сучасних вимог, достатньо ілюстрована, викладена літературною українською мовою. Вступ розкриває актуальність вибраної наукової проблеми, обґрутує доцільність проведення дослідження, формулює мету та завдання дисертаційної роботи, наукову новизну та практичне значення одержаних результатів, їх впровадження та апробацію, особистий внесок здобувача.

У розділі 1 автором проведено огляд літератури з ретельним вивченням сучасних уявлень про адаптаційні механізми різних ланок патогенезу МРТБ легень, обґрутована доцільність доповнення патогенетичної терапії. Вражає глибина теоретичного аналізу обраної проблеми й оригінальність пропозиції щодо її розв'язання.

Розділ 2 присвячений клінічній характеристиці обстежених осіб, має обґрутування кількості пацієнтів в групах порівняння, методи обстеження та

методики лікування хворих. Здобувачем розроблений чіткий дизайн дослідження, який складався із чотирьох фрагментів. В першому проведений ретроспективний аналіз особливостей перебігу МРТБ легень з летальними випадками; в другому проспективне дослідження різних ланок патогенезу деструктивного МРТБ легень; в третьому, три контрольованих досліджені впливу запропонованих препаратів на різні механізми патогенезу і в четвертому контролюване дослідження ефективності та переноси місті патогенетичного лікування. Групи порівняння репрезентативні, застосовані статистичні методи дозволяють отримати вірогідні дані та висновки.

Розділ 3 містить ретроспективний аналіз особливостей перебігу туберкульозу та тривалість життя на контингенті померлих від МРТБ легень та проспективний аналіз перебігу деструктивного МРТБ легень на початку лікування у хворих, які були включені у дослідження. В основу роботи покладено великий фактичний матеріал, що дозволило виділити маркери несприятливого перебігу захворювання та обґрунтувати патогенетичне лікування.

У розділі 4 здобувачем проаналізовані особливості імунологічних, біохімічних і вегетативних змін та кореляційні зв'язки між ними у хворих на деструктивний МРТБ легень, залежно від випадку захворювання. Автором встановлено що підвищення рівня цитокінів пов'язано з підвищеннем рівня маркерів окисної модифікації білків, виразністю вторинної ендогенної інтоксикації та зростанням інтенсивності симпатикотонії.

Розділ 5 присвячено вивченю динаміки показників стану імунітету інтенсивності окисного стресу та ендогенної інтоксикації під впливом імуномодулятора глутаміл-цистеїніл-гліцин динатрію. Встановлено, що призначення цього препарату сприяє більш вираженому зниженню вмісту цитокінів у сироватці крові незалежно від випадку захворювання.

Розділ 6 складається з 5-ти підрозділів. Автор встановила, що використання анксиолітика мебікара сприяє більш вираженому зниженню

інтенсивності симпатикотонії, а у 36,7 % випадків визначається нормалізація показників вегетативного статусу. Застосування у комплексному лікуванні цитопротектору пропіонату дигідрат дозволило знизити інтенсивність окисного стресу, рівня ендогенної інтоксикації та підвищенню адаптаційно-компенсаторних можливостей організму, а у 51,4 % випадків визначається нормалізація показників перекисного окислення білків. Вивчена частота побічних реакцій внаслідок дії поліхімітерапії у хворих на деструктивний МРТБ легень на тлі застосування додаткового патогенетичного лікування. З'ясовано, що застосування додаткового патогенетичного лікування покращує переносимість протитуберкульозної хіміотерапії.

У розділі «Аналіз та обговорення результатів» підсумовані і коротко виділені основні моменти та найбільш суттєві результати, що відображають отримані дані. Здобувачем проведено порівняння результатів дослідження з даними літератури, обґрунтована новизна наукових положень та практичних рекомендацій у порівнянні із відомими результатами інших наукових досліджень. Висновки дисертації та практичні рекомендації відповідають отриманим результатам та меті дисертаційної роботи. Список використаних джерел містить достатню кількість сучасних вітчизняних та закордонних літературних посилань.

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

Дисертаційна робота Разнатовської О.М. виконана на сучасному науково-методичному рівні й ґрунтуються на достатньому клінічному матеріалі. Дизайн дослідження 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. Дані результатів обстеження та лікування хворих обчислювалися сучасними методами аналізу з використанням

статистичного пакету ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 6.0». Висновки та практичні рекомендації логічні та чітко відповідають задачі, меті та змісту роботи і можуть використовуватися на етапах надання допомоги пацієнтам з МРТБ.

Повнота викладу матеріалів в опублікованих працях і авторефераті

За темою дисертації опубліковано одна монографія, 30 статей (в тому числі 18 у наукових фахових виданнях, 8 у міжнародних виданнях, 2 у виданнях, що зареєстровані у міжнародних наукометрических системах), 5 тез доповідей у матеріалах науково-практических конференцій, з'їздів та симпозіумів. Автореферат дисертації відображає основні положення дисертації.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення

Принципових зауважень щодо дисертаційної роботи Разнатовської О.М. немає. В роботі зустрічаються стилістичні та орфографічні помилки, деякі таблиці не мають одиниці вимірювання досліджуваних показників, перший висновок, згідно стандартам, нумерується. Автореферат декілька перевантажений графічним матеріалом. Проте, вказані зауваження суттєво не впливають на загальну позитивну оцінку проведеного дослідження.

У контексті наукової дискусії та уточнення окремих положень хотілося б отримати відповіді на наступні запитання:

1. Як Ви вважаєте, чи можливо використовувати запропоновану Вами схему патогенетичної терапії хворим з МРТБ на паліативному лікуванні?
2. В якій категорії хворих на МРТБ легень була досягнена повна компенсація адаптаційних механізмів та імунологічних змін при призначенні додаткової комплексної патогенетичної терапії?
3. Вами визначена наявність аутоімунного компоненту запалення у хворих на деструктивний МРТБ легень. Чи доцільно призначати короткотривалий курс гормональної терапії для подолання цих процесів?

Рекомендації щодо використання результатів дисертації у практиці

Результати досліджень можуть бути використані в клінічній практиці медичних установ (протитуберкульозних закладів, загальної лікувальної мережі) з метою підвищення ефективності діагностики і лікування хворих на деструктивний мультирезистентний туберкульоз легень. Є наявні перспективи для подальшого впровадження результатів дослідження у практичну роботу протитуберкульозних закладів.

Відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Разнатовської Олени Миколаївни «Патогенетичне обґрунтування оптимізації лікування хворих на мультирезистентний деструктивний туберкульоз легень», (науковий консультант – доктор медичних наук, професор Шальмін Олександр Самуїлович) є завершеною, самостійною науково-дослідною працею, в якій представлено нове вирішення актуальної проблеми фтизіатрії – підвищення ефективності та покращення переносимості поліхімітерапії у хворих на мультирезистентний деструктивний туберкульоз легень шляхом розробки додаткової комплексної патогенетичної терапії.

За свою 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 кафедри
фтизіатрії та пульмонології
Харківського національного
медичного університету
доктор медичних наук, професор



О.С. Шевченко