

Бр №151 від Від 1к. 11. 87р.

ВІДГУК

офиційного опонента доктора медичних наук, професора В.П. Мельника на дисертаційну роботу Наталії Вячеславівни Гранкіної на тему: «Удосконалення інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії у хворих на мультирезистентний та туберкульоз легень із розширою резистентністю», подану до захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.26 — фтизіатрія

Актуальність вибраної теми дисертації

Погіршення епідеміологічної ситуації з туберкульозу значною мірою обумовлено поширенням мультирезистентного туберкульозу і туберкульозу із розширою резистентністю. В Україні кількість хворих на МРТБ серед нових випадків становить близько 25%, серед повторно лікованих — більше 60%. За даними ВООЗ, у світі показники ефективності лікування серед цього контингенту хворих низькі і становить лише 52%, а в Україні — 34%.

У хворих з мультирезистентними формами туберкульозу важко застосувати адекватні режими антимікобактеріальної терапії, які б включали не менше 4-х дієвих препаратів, що обумовлює високі показники летальності та низькі — ефективного лікування. Ситуація значно погіршується якщо виникає резистентність до фторхінолонів та аміноглікозидів. У хворих на туберкульоз із розширою резистентністю результати лікування набагато гірші саме через виключення із арсеналу АМБТ найбільш ефективних ліків.

У зв'язку з цим запланована наукова робота удосконалення інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії у хворих на мультирезистентний та туберкульоз легень із розширою резистентністю є актуальною і значимою.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами.

Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідної роботи Державної Установ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», “Розробити ефективні стандартні та індивідуалізовані режими хіміотерапії для лікування

хворих на мультирезистентний туберкульоз легень“, № держреєстрації 0113U000261 та «Розробити короткострокові схеми лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз», № держреєстрації 0116U000185 які виконувались в рамках “Загальнодержавної цільової соціальної програми протидії захворювання на туберкульоз на 2011-2016 роки.

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів.

Автором визначено, що в Україні значну частину становлять хворі з первинною мультирезистентністю (40,4 %) та із первинною розширеною резистентністю (20,4 %). Серед хворих з новими випадками захворювання резистентність тільки до ізоніазиду та рифампіцину зустрічається у 19,8 % та лише у 11,0 % – із повторним лікуванням.

Визначено, що у хворих на мультирезистентний туберкульоз ефективність лікування знижується за рахунок результату «перерване лікування» у термін з 4-го по 8-ий місяць антимікобактеріальної терапії, а у хворих з розширеною резистентністю – за рахунок результатів «невдача лікування» та «помер».

Встановлено, що частота та строки припинення бактеріовиділення залежали від випадку захворювання та припинилось у термін до 4-х місяців лікування у 70,4 – 82,0 % хворих з новими випадками.

Визначено, що скорочення тривалості інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії без зміни її складу до 6-ти місяців підвищує ефективність лікування до 69,5% за рахунок значно меншої кількості випадків перерваного лікування.

Установлено, що призначення меропренему хворим із розширеною резистентністю та чинниками ризику результатів «невдача лікування» та «помер» протягом перших 2-х місяців інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії у складі індивідуалізованого режиму дозволяє у більш короткі терміни досягти конверсії мокротиння у 73,3 % проти 46,7 % хворих

Вперше розроблені алгоритми диференційованого підходу до

призначення 6-ти або 8-ми місячної інтенсивної фази АМБТ у хворих на мультирезистентний та туберкульоз легень із розширою резистентністю.

Зміст та побудова дисертаційної роботи

Дисертаційна робота має класичну структуру та сучасний дизайн досліджень. Дисертація обсягом 178 сторінок, ілюстрована 34 таблицями, 8 рисунками, 4 — клінічними випадками, складається із вступу, огляду літератури трьох розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, який нараховує 181 найменувань, 106 кирилицею та 75 латиницею.

«Вступ» написаний за встановленою для дисертацій формою і дозволяє отримати чітку уяву про невирішенні та суперечливі питання щодо тактики лікування хворих на мультирезистентний та туберкульоз із розширою резистентністю, що мають чинники ризику неефективного лікування. Задачі, що поставлені автором адекватні меті і спрямовані на вирішення важливого для фтизіатрії питання — підвищення ефективності лікування даної категорії хворих.

У вступі наведені наукова новизна, практичне значення роботи, які з рівнем та значимістю відповідають кандидатській дисертації.

В огляді літератури розкриваються існуючі проблеми, щодо зростанні захворюваності на мультирезистентний туберкульоз та туберкульоз із розширою резистентністю, низьку ефективність лікування серед цих хворих, фактори неефективного лікування, які не дозволяють повноцінно провести лікування. Автор обґрунтует необхідність проведення даного дослідження, не тільки констатує стан речей, але й чітко викладає недостатньо вивчені питання.

В розділі 2 розкрита загальна характеристика хворих, які були включені у дослідження та розподілені на групи порівняння відповідно до поставлених задач. В підрозділі 2.4 розкриті методи обстеження хворих, а 2.5 – методика лікування хворих на МРТБ та РРТБ.

В розділі 3 наведена структура хворих з різними випадками мультирезистентного туберкульозу за формою захворювання, характером бактеріовиділення та профілем медикаментозної резистентності МБТ (3.1); чинники неефективного лікування у хворих на МРТБ та РРТБ (3.2).

Частота та динаміка припинення бактеріовиділення у хворих на мультирезистентний туберкульоз і туберкульоз із розширою резистентністю розкриті у 4 розділі.

Удосконалення режимів хіміотерапії у хворих на мультирезистентний та туберкульоз із розширою резистентністю МБТ з урахуванням чинників ризику неефективного лікування представлені у розділі 5. У підрозділах наведена ефективність і переносимість інтенсивної фази хіміотерапії 6-ти і 8-ми місячної тривалості при лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз без чинників «перерваного лікування» та ефективність і переносимість меропенему при лікуванні хворих на туберкульоз із розширою резистентністю МБТ з наявними чинниками ризику неефективного лікування. У розділі 6 описані алгоритм диференційованого підходу до лікування хворих на МРТБ та РРТБ на основі врахування чинників неефективного лікування та наводяться характерні приклади пролікованих хворих.

Аналіз та обговорення результатів проведені лаконічно, професійно, науково обґрунтовано.

Практичне значення отриманих результатів.

Автором розроблено покроковий алгоритм диференційованого підходу до призначення 6-ти або 8-ми місячної ІФ АМБТ у хворих на МРТБ та покроковий алгоритм диференційованого підходу до призначення оптимального складу режиму АМБТ для хворих на РРТБ. Перший алгоритм передбачає застосування 6-ти місячної інтенсивна фаза без зміни її стандартного складу після визначення чинників ризику перерваного лікування та у разі збереженої чутливості до фторхінолонів, протіонаміду і конверсії мокротиння після 4-х місяців лікування. Алгоритм для хворих на РРТБ передбачає удосконалений режим лікування шляхом застосування меропенему протягом перших двох

місяців лікування у разі наявності чинників ризику результатів «невдача лікування» чи «помер», у разі відсутності – призначали індивідуалізований режим АМБТ з лінезолідом. Якщо конверсія мокротиння відбувалась після 4-х місяців лікування ІФХТ завершувалась через 6 місяців, у разі продовження – 8 місяців. Скорочення тривалості інтенсивної фази АМБТ дозволяє попередити виникнення у першу чергу – вестибуло-ототоксичних побічних реакцій та підвищити ефективність.

Основні результати роботи впроваджені в практичну роботу ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Академії медичних наук України», КЗ «Дніпропетровський протитуберкульозний диспансер» Дніпропетровської обласної ради», Івано-Франківському фтизіо-пульмонологічному центрі, кафедрі фтизіатрії і пульмонології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика

Ступінь обґрутованості та достовірності положень висновків і рекомендацій сформульованих у дисертації.

Положення, висновки та практичні рекомендації, що наведені в роботі є обґрутованими та достовірними, оскільки отримані у відкритому контролюваному сучасному по дизайну дослідженні, яке включило 825 хворих на мультирезистентний і туберкульоз із розширеною резистентністю.

Усі положення та висновки логічно та вірогідно випливають із статистично оброблених даних та віддзеркалюють суть проведеної роботи.

Повнота викладу матеріалів в опублікованих працях і в авторефераті.

За матеріалами дисертації опубліковано 12 наукових праць, із них 5 у виданнях, що входять до міжнародних науково-метричних баз даних, 4 тез — в матеріалах з'їзду та конференції. Всі розділи дисертаційної роботи в повному обсязі знайшли відображення в авторефераті та друкованих працях.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення.

Дисертаційна робота побудована згідно встановлених вимог. Суттєвих зауважень щодо змісту та оформлення не маю. Трапляються окрім стилістичні та друкарські помилки. Запропоноване лікування хворих трактується в одному випадку, як «схема» лікування, в іншому — «режим».

Позитивно оцінюючи дисертаційну роботу Гранкіної Наталії Вячеславівни, слід відмітити, що вона викликає деякі дискусійні питання.

1. Чому строки припинення бактеріовиділення представлені у днях, а не у місяцях ?
2. Чи вивчали Ви вплив на ефективність лікування таких несприятливих чинників, як супутні захворювання, наприклад, цукровий діабет?
3. Цікаво було б знати результати лікування хворих на РРТБ, котрі отримували меропенем, по завершенні ОКХТ, а не лише за інтенсивну фазу лікування?
4. Чи отримували хворі на МРТБ/ВІЛ ВААРТ та чи вивчали Ви вплив ВААРТ на ефективність лікування?

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

Рекомендації щодо використання результатів дисертації у практиці.

Запропоновані режими лікування хворих та методи виявлення ризику можливих побічних реакцій на антимікобактеріальні препарати можуть використовуватись у всіх обласних протитуберкульозних закладах України. Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам.

На основі вивчення дисертаційної роботи Гранкіної Наталії Вячеславівни «Удосконалення інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії у хворих на мультирезистентний та туберкульоз легень із розширеною резистентністю» є завершеною самостійною роботою, що виконана під науковим керівництвом кандидата медичних наук Литвиненко Н. А., яка містить в собі нове рішення актуальної, важливої для сучасної фтизіатрії задачі — підвищення ефективності

лікування хворих на мультирезистентний та туберкульоз легень із розширеною резистентністю шляхом розробки режиму використання меропренему протягом перших 2-х місяців інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії у складі індивідуалізованого режиму на фоні задовільної переносимості: бактеріовиділення припинилось у 73,3 % проти 46,7 % хворих протягом ($93,2 \pm 10,4$) проти ($154,1 \pm 23,7$) діб.

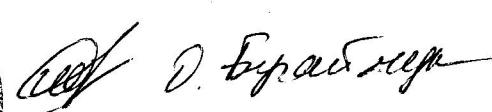
Зміст дисертації відповідає спеціальності 14.01.26 - фтизіатрія. Зауваження та побажання по дисертаційній роботі не є принциповими і не потребують внесення змін в основні положення та висновки.

За актуальністю теми, науковою новизною і практичною цінністю дисертаційна робота Гранкіної Н. В. повністю відповідає вимогам п.11. "Порядку присудження наукових ступенів" щодо кандидатських дисертацій затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 №567, а а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

Офіційний опонент,
завідувач кафедри інфекційних захворювань,
фтизіатрії і пульмонології ПВНЗ
«Київський медичний університет
Української асоціації народної медицини»,
д. мед. н., професор



В.П. Мельник



Д. Брабнер