

## ВІДГУК

офиційного опонента, доктора медичних наук, професора Грищука Леоніда Андрійовича на дисертацію Гречаника Леоніда Івановича на тему: «Ефективність лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень із застосуванням моксифлоксацину» подану до захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.26 – фтизіатрія (222 – медицина)

### 1. Актуальність вибраної теми дисертації

Туберкульоз легень залишається одним із небезпечних захворювань нашого часу. Зростання захворюваності на туберкульоз обумовлено збільшенням занедбаних та розповсюджених процесів, поєднання туберкульозу з супутніми захворюваннями, поганою переносимістю протитуберкульозних препаратів, що в свою чергу суттєво впливає на загальні демографічні показники.

У сучасній епідеміологічній ситуації з туберкульозу, яка характеризується обмеженням арсеналу протитуберкульозних препаратів, нарощанням резистентності мікобактерій туберкульозу, необхідний пошук нових протитуберкульозних препаратів, які забезпечать високий бактеріостатичний рівень в крові та в зонах ураження. Виключно важливою вважають роль фторхінолонів в лікуванні хворих на туберкульоз легень.

Для підвищення ефективності лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень використовують удосконалені схеми лікування, режими хіміотерапії з використанням внутрішньовенного методів введення препаратів, включенням до терапії фторхінолонів, зокрема моксифлоксацину.

Все це визначило актуальність даного дисертаційного дослідження та його мету – вивчити ефективність застосування моксифлоксацину в складі

протитуберкульозної терапії у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, розробити показання до його застосування.

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

Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» «Розробити нові інтенсивні короткострокові режими протитуберкульозної хіміотерапії у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень» (№ державної реєстрації 0113U000266).

## **3. Новизна дослідження та одержаних результатів**

Дисертантом вперше визначені мінімальні інгібуючі концентрації моксифлоксацину у відношенні лабораторного штаму H37Rv при різних способах його застосування, визначена бактеріостатична активність крові при застосуванні моксифлоксацину, встановлені створювані концентрації моксифлоксацину при різних способах його застосування у хворих на ВДТБ.

**Доведено, що:**

мінімальні інгібуючі концентрації інфузійної та пероральної форм моксифлоксацину достовірно не відрізняються;

застосування моксифлоксацину призводить до переважно високих та середніх рівнів бактеріостатичної активності крові;

високі концентрації моксифлоксацину не залежать від способу його введення та утримуються на високому рівні протягом всієї доби.

Також доведено, що застосування моксифлоксацину замість ізоніазиду або етамбутолу при їх непереносимості або резистентності в інтенсивну фазу хіміотерапії та впродовж основного курсу лікування хворих на ВДТБ сприяє підвищенню частоти припинення бактеріовиділення, але суттєво не впливає на регресію вогнищево-інфільтративних змін в легенях та терміни стаціонарного лікування хворих.

#### **4. Стисло зміст та побудова дисертації**

Дисертація написана українською мовою, викладена в традиційному стилі, за змістом та формою відповідає вимогам ДАК України, викладена на 162 сторінках, ілюстрована 36 таблицями та 6 рисунками. Дисертація має класичну структуру і складається із вступу, огляду літератури, 4 розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який нараховує 212 найменувань (102 вітчизняних та 110 іноземних), який оформленний згідно сучасних вимог.

Власні розділи дослідження за свою 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» написаний за встановленою для дисертацій формою і дозволяє отримати чіткі уявлення про невирішенні питання щодо підвищення ефективності лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень. Задачі, що поставлені автором, відповідають сучасним потребам фтизіатрії, а мета спрямована на вирішення важливої задачі фтизіатрії.

Розділ перший «Огляд літератури» викладений на 29 сторінках, складається з 3-х підрозділів, які відповідають основним напрямкам особистих досліджень. Огляд літератури надає уяву про існуючі проблеми щодо лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень і намічає напрямки власних досліджень для досягнення поставленої мети, обґруntовує необхідність проведення дисертаційного дослідження.

У другому розділі наведена детальна характеристика дослідження, клінічна характеристика груп хворих, методика їх обстеження, сучасні методи клінічних і лабораторних досліджень, оцінка результатів лікування та методи статистичної обробки отриманих даних. Дизайн дослідження (рандомізоване

контрольоване дослідження), значний обсяг клінічного матеріалу, застосовані статистичні методи дозволяють отримати вірогідні дані та висновки.

В розділі ретельно описані методики визначення мінімальної інгібуючої концентрації, бактеріостатичної концентрації крові, фармакокінетичних характеристик пероральної та розчинної форм моксифлоксацину.

Третій розділ присвячений визначенню мінімальної інгібуючої концентрації, бактеріостатичної активності крові та дослідження створюваних концентрацій моксифлоксацину в сироватці крові залежно від способу його введення.

Дисертантом було визначено, що середні концентрації моксифлоксацину досягають пікових концентрацій за короткий період часу на протязі 1-2 годин, і зберігаються на високому рівні протягом доби, незалежно від способу введення. При застосуванні моксифлоксацину пікові концентрації становили  $(5,0 \pm 0,3)$  мкг/мл при per os та  $(5,8 \pm 0,4)$  мкг/мл при парентеральному введені, ( $p < 0,05$ ). Це свідчить про високу біодоступність зазначених препаратів при пероральному застосуванні.

Четвертий розділ присвячений результатам лікування хворих на ВДТБ при застосуванні моксифлоксацину в складі комплексної антимікобактеріальної терапії. Автор довів, що застосування моксифлоксацину в інтенсивну фазу (ІФ) протитуберкульозної хіміотерапії у хворих на ВДТБ призводить до:

- підвищення частоти зникнення клінічних проявів захворювання через 2 тижні лікування: кашлю на 23,4 %, виділення мокротиння на 27,9 %, у порівнянні із стандартним режимом хіміотерапії;
- застосування моксифлоксацину замість етамбутолу в ІФ протитуберкульозної терапії сприяє підвищенню частоти припинення бактеріовиділення на 26,5 % за 1-й міс. лікування;
- застосування моксифлоксацину замість етамбутолу призводить до скорочення термінів припинення бактеріовиділення на  $(1,5 \pm 0,4)$  тижд. у порівнянні із стандартною схемою лікування. Застосування моксифлоксацину

замість ізоніазиду не призводить до підвищення частоти та скорочення термінів припинення бактеріовиділення;

– застосування моксифлоксацину в ІФ терапії не призводить до підвищення частоти та скорочення термінів розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін та загоєння порожнин деструкцій у легенях.

У п'ятому розділі висвітлено питання можливості застосування моксифлоксацину замість ізоніазиду та етамбутолу при резистентності до останніх або їх непереносимості.

В результаті проведеного дослідження встановлено, що застосування моксифлоксацину замість ізоніазиду по завершенні основного курсу хіміотерапії призводить до розсмоктування та ущільнення вогнищево-інфільтративних змін у 91,7 %, загоєння порожнин розпаду в легенях у 95,8 % випадках та припинення бактеріовиділення у всіх хворих. Заміна ізоніазиду при резистентності до нього або його непереносимості на моксифлоксацин не призводить до зниження ефективності лікування у порівнянні із стандартною хіміотерапією – припинення бактеріовиділення за  $(5,8 \pm 0,4)$  тижнів і  $(5,6 \pm 0,4)$  тижнів, загоєння деструкцій у легенях за  $(4,4 \pm 0,3)$  м-ці і  $(4,2 \pm 0,2)$  міс., тривалість стаціонарного лікування  $(2,5 \pm 0,3)$  міс. і  $(2,4 \pm 0,3)$  міс. відповідно.

Встановлено, що заміна етамбутолу при резистентності до нього або його непереносимості на моксифлоксацин не призводить до зниження ефективності лікування у порівнянні із стандартною хіміотерапією – припинення бактеріовиділення в середньому за  $(5,8 \pm 0,4)$  тижнів у КГ та  $(4,6 \pm 0,4)$  тижнів у ОГ,  $p > 0,05$ . Загоєння деструкцій у легенях після завершення ІФ хіміотерапії відмічалося у 14 (35,0 %) хворих КГ та у 11 (37,9 %) ОГ; середні терміни –  $(4,8 \pm 0,3)$  міс. у КГ і  $(4,4 \pm 0,2)$  у ОГ, ( $p > 0,05$ ).

Розділ 6 «Віддалені результати лікування хворих, які отримували моксифлоксацин в інтенсивну фазу та протягом основного курсу хіміотерапії». В даному розділі дисертант вивчав віддалені результати лікування через 1 та 2 роки у пацієнтів, які отримували моксифлоксацин замість ізоніазиду або етамбутолу в інтенсивну фазу хіміотерапії та протягом всього основного курсу

хіміотерапії у разі виявлення резистентності або непереносимості до ізоніазиду. В ході дослідження встановлено, що віддалені результати лікування після застосування режимів хіміотерапії з моксифлоксацином та стандартними режимів достовірно не відрізняються між собою – 11,4 % і 14,3 % випадків рецидивів відповідно за 2 роки спостереження.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів» містить необхідний аналіз цих досліджень та одержаних результатів, свідчить про вирішення важливої для фтизіатрії задачі – підвищення ефективності лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень. 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 дисертації та практичні рекомендації відповідають поставленим завданням роботи, випливають із її матеріалів і результатів, обґрунтовані, чітко сформульовані та містять нові важливі науково-практичні положення.

## **5. Практичне значення результатів дослідження**

Дані, отримані у результаті виконання дисертаційного дослідження, дозволяють застосування моксифлоксацину в складі комплексної протитуберкульозної терапії у хворих на ВДТБ, який призначається при резистентності або непереносимості ізоніазиду чи етамбутолу.

Результати дослідження впроваджені у практичну діяльність відділення діагностики хіміорезистентних форм захворювання на туберкульоз Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», клініці туберкульозу Національного військово- медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь», III фтизіотерапевтичному відділенні Тернопільського спеціалізованого територіального

медичного об'єднання «Фтизіатрія», 3 відділенні КЗОЗ «Обласний протитуберкульозний диспансер № 1» м. Харків.

## **6. 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 (обстежено 222 хворих на ВДТБ), який дозволяє проводити статистичну обробку й отримання вірогідних результатів.

Методи досліджень, які застосовані у роботі, є стандартними, інформативними й адекватними щодо поставленої мети та завдань.

Наукові положення, висновки і рекомендації, що сформульовані у дисертації науково обґрунтовані й логічно випливають з результатів досліджень. Назва дисертації відповідає її змісту.

Усі положення та висновки спираються на статистично оброблені дані. Первинна документація оформлена згідно з існуючими вимогами, змістовна і повністю підтверджує матеріали роботи.

## **7. Повнота викладу матеріалів в опублікованих працях і в авторефераті**

За темою дисертації опубліковано 17 наукових робіт, з них 7 – у фахових виданнях (із них 2 – у виданнях, зареєстрованих у міжнародних наукометрических базах), 10 – у вигляді тез доповідей на науково-практичних конференціях та міжнародних конгресах.

Опубліковані праці повністю відображають результати дослідження та висновки дисертаційної роботи. Автореферат дисертації відповідає за змістом дисертації та відображає її суть.

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

Суттєвих зауважень щодо результатів і тексту дисертаційного дослідження та автореферату Гречаника Леоніда Івановича немає. Дисертація та автореферат оформлені згідно існуючих вимог ДАК України щодо кандидатських дисертацій. Деякі технічні, стилістичні та граматичні помилки не носять принципового характеру і у цілому не впливають на якість проведеного наукового дослідження.

Отже, наведені у дисертаційній роботі результати дослідження, їх аналіз висновки і практичні рекомендації дозволяють стверджувати, що мета дисертаційного дослідження досягнута, усі поставлені завдання вирішенні. Висловлені під час рецензування роботи зауваження не мають принципового характеру і не впливають на загальну високу дисертаційну роботу.

Під час аналізу дисертаційного дослідження виникли наступні дискусійні запитання:

1. Чому для режимів хіміотерапії із фторхінолонів III–IV покоління Ви вибрали саме моксифлоксацин?
2. Чи спостерігались під час лікування моксифлоксацином побічні дії або непереносимість даного препарата?
3. Чи порівнювали Ви ефективність застосування моксифлоксацину у даної категорії хворих з іншими фторхінолонами III – IV покоління?

## **9. Рекомендації щодо використання результатів дисертації у практиці**

Результати дисертаційної роботи можуть бути впроваджені в практичну діяльність протитуберкульозних закладів з метою підвищення ефективності лікування хворих на ВДТБ шляхом оптимізації режимів протитуберкульозної терапії із застосуванням моксифлоксацину.

Матеріали дисертації можуть бути використані у навчальному процесі студентів вищих медичних навчальних закладів України III – IV рівнів акредитації на кафедрах фтизіатрії та пульмонології.

## 10. Відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Гречаника Леоніда Івановича на тему: «Ефективність лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень із застосуванням моксифлоксацину», що виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Кужко Михайла Михайловича є завершеною науково-дослідною роботою, яка вирішує наукове завдання фтизіатрії – підвищення ефективності лікування хворих на ВДТБ шляхом оптимізації режимів протитуберкульозної терапії із застосуванням моксифлоксацину. Основні результати дисертаційної роботи в повному обсязі опубліковані у наукових фахових виданнях та збірниках праць, апробовані на науково-практичних конференціях та симпозіумах.

Таким чином, дисертаційне дослідження за актуальністю, науковою новизною, обсягом виконаного дослідження та практичним значенням одержаних результатів відповідає вимогам п.11 "Порядку присудження наукових ступенів", затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р. щодо кандидатських дисертацій, а здобувач заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальністю 14.01.26 – фтизіатрія та відповідає профілеві спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01.

Офіційний опонент

професор кафедри пропедевтики внутрішньої медицини

та фтизіатрії ДВНЗ «Тернопільський державний

медичний університет імені І. Я. Горбачевського

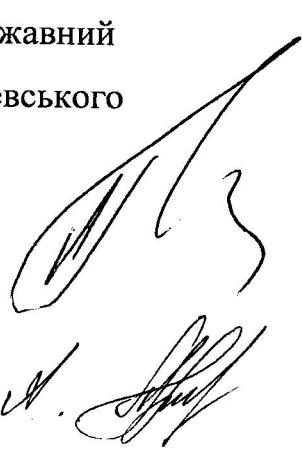
МОЗ України»

доктор медичних наук, професор

Особистий підпис

засірею

Помічник ректора з кадрових питань  
Тернопільського медуніверситету



Л. А. Грищук