

Бх № ф біг 12.01.17р.

ВІДГУК

офиційного опонента, доктора медичних наук, професора Панасюка О. В. на дисертацію Аврамчук Оксани Володимирівни на тему: "Ефективність застосування інтенсивних короткострокових режимів хіміотерапії у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень", подану до захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю

14.01.26 – фтизіатрія

Актуальність теми. Туберкульоз легень залишається однією з найжорстокіших недуг нашого часу. Зростання захворюваності на туберкульоз обумовлено збільшенням занедбаних та розповсюджених процесів, поєднання туберкульозу з супутніми захворюваннями, в т. ч. ураженням трахеї та бронхів, поганою переносимістю протитуберкульозних препаратів, що в свою чергу суттєво впливає на загальні демографічні показники.

Для підвищення ефективності лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень використовують удосконалені схеми лікування, режими хіміотерапії з використанням внутрішньовенного та інгаляційного методів введення препаратів, приєднання до терапії гатифлоксацину. Задачами дослідження було вивчити бактеріостатичну активність крові при різних режимах хіміотерапії та способах введення протитуберкульозних препаратів, дослідити створювання концентрації протитуберкульозних препаратів протягом доби та визначити клінічну ефективність лікування з використанням інтенсивних режимів хіміотерапії, а також оцінити ефективність хіміотерапії із використанням комп’ютерної денситометрії. На основі отриманих даних розроблений алгоритм ведення випадку вперше діагностованого туберкульозу легень в інтенсивну фазу хіміотерапії.

Згідно Уніфікованого клінічного протоколу «Туберкульоз» № 620, всім хворим без урахування розповсюженості процесу, переносимості та супутніх захворювань, рекомендовано лікування 4 препаратами I ряду: ізоніазиду, рифампіцину, етамбутолу та пиразинамиду. Немає індивідуального підходу до найбільш тяжких хворих із розповсюдженими процесами в легенях і трахеобронхіальному дереві. Притому ефективність лікування вперше діагностованого туберкульозу в Україні в 2015 році не досягає 85 % рекомендованих ВООЗ.

Все це визначило актуальність даного дисертаційного дослідження та його мету – підвищення ефективності та скорочення термінів лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень шляхом оптимізації режимів інтенсивної фази антимікобактеріальної хіміотерапії, внутрішньовенного та інгаляційного способів введення протитуберкульозних препаратів.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами. Робота виконана в рамках науково-дослідних робіт ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» «Розробити нові інтенсивні короткострокові режими протитуберкульозної хіміотерапії у хворих на вперше діагностований туберкульоз

легень» (№ державної реєстрації 0113U000266) та «Ефективність лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень в залежності від способу введення протитуберкульозних препаратів» (№ державної реєстрації 0111U001173).

Наукова новизна одержаних результатів полягає у тому, що:

Визначені переваги застосування ін'єкційних форм ізоніазиду, рифаміцину натрієвої солі та етамбутолу гідрохлориду перед пероральним їх застосуванням та переваги гатифлоксацину перед левофлоксацином по рівню їх мінімальної інгібуючої концентрації по відношенню до тест-штаму H37Rv, величині пікової концентрації в сироватці крові та бактеріостатичної активності крові.

Доведено, що застосування комбінації внутрішньовенних форм ізоніазиду, рифаміцину натрієвої солі та етамбутолу гідрохлориду в інтенсивну фазу хіміотерапії призводить до зменшення проявів інтоксикації в перші 2 тижні лікування на 18,3 %, а у хворих з поширеними формами вірогідно припинення бактеріовиділення відбувається за $(1,7 \pm 0,1)$ міс.

Обґрутована доцільність застосування гатифлоксацину замість ізоніазиду або етамбутолу в інтенсивну фазу хіміотерапії хворих на ВДТБ, що дозволяє скоротити терміни стаціонарного лікування хворих в середньому до $(2,4 \pm 0,2)$ та $(2,2 \pm 0,2)$ міс. відповідно.

Розроблено лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень із специфічним ураженням трахеї та бронхів із додатковим застосуванням ізоніазиду і рифаміцину натрієвої солі через небулайзер та сальметеролу і флютиказону пропіонату, яке сприяє підвищенню частоти припинення бактеріовиділення, регресії вогнищево-інфільтративних змін в легенях та зменшенню термінів стаціонарного лікування хворих.

Розроблений спосіб оцінки ефективності лікування хворих на ВДТБ на основі комп'ютерної денситометрії, який дозволяє об'єктивно оцінити і порівняти динаміку вогнищевих уражень в легенях.

Теоретичне і практичне значення і впровадження результатів роботи. Теоретичне значення результатів дослідження полягає в тому, що розроблений алгоритм ведення випадку вперше діагностованого туберкульозу легень в інтенсивну фазу хіміотерапії може бути використаний в лікувальних закладах фтизіатричного профілю.

Практичне значення результатів полягає в тому, що запропонований алгоритм ведення випадку вперше діагностованого туберкульозу легень в інтенсивну фазу хіміотерапії із застосуванням різних режимів антимікобактеріальної хіміотерапії, які призначаються залежно від поширеності туберкульозного процесу, супутньої патології трахеобронхіального дерева та непереносимості ізоніазиду або етамбутолу. Розроблений спосіб оцінки ефективності лікування хворих на ВДТБ на основі комп'ютерної денситометрії, що дозволяє порівнювати різні методи і схеми лікування.

Результати дослідження впроваджені в практику роботи ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», Головному військово- медичному клінічному центрі Міністерства оборони України «Головний військовий клінічний госпіталь», Хмельницькому

обласному протитуберкульозному диспансері, Тернопільському спеціалізованому територіальному медичному об'єднанні «Фтизіатрія», Харківському обласному протитуберкульозному диспансері № 1, Волинському обласному протитуберкульозному диспансері, Запорізькому обласному протитуберкульозному клінічному диспансері.

За матеріалами роботи отримано деклараційний патент на корисну модель № 96221 від 26.01.2015 р. Видано інформаційний лист «Спосіб лікування хворих на туберкульоз органів дихання» (Київ, 2015).

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертациї. Дисертаційна робота виконана на сучасному науково-методичному рівні й ґрунтуються на достатньому клінічному матеріалі, 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.

Повнота викладу матеріалів в опублікованих працях і авторефераті. Основні наукові результати рецензованої дисертаційної роботи опубліковані у 23 наукових роботах: 8 статей у наукових фахових виданнях (із них 6 – у виданнях, зареєстрованих у міжнародних наукометрических базах, в тому числі 1 стаття у закордонному виданні), 15 – у вигляді тез доповідей на науково-практичних конференціях та міжнародних конгресах. Зазначені публікації цілковито розкривають основний зміст рецензованої дисертації та автореферату.

Апробація матеріалів дисертації проводилася на 16 наукових та науково-практических форумах.

Послідовність викладення результатів дослідження. Дисертація обсягом 185 сторінок, ілюстрована 42 таблицями та 32 рисунками. Складається із вступу, шести розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, який нараховує 219 найменувань (158 кирилицею та 61 латиницею).

У переліку умовних позначень, символів, одиниць, скорочень і термінів подані ті скорочення, які зустрічатимуться в тексті.

Дисертація має класичну структуру і складається із вступу, огляду літератури, 6-ти розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел.

«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.

У «Вступі» наведена наукова новизна, практичне значення роботи, які рівнем та за значимістю відповідають кандидатській дисертації, впровадження результатів дослідження в практику, доповіді й публікації за темою дисертації.

Розділ 1 «Огляд літератури» викладений на 28 сторінках, складається з 4 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.

В розділі 2 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 контролюване дослідження), значний обсяг клінічного матеріалу, застосовані статистичні методи дозволяють отримати вірогідні дані та висновки.

В 3 розділі наведені дані визначеної мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) препаратів фторхінолонового ряду III–IV покоління і етамбутолу гідрохлориду, бактеріостатичної активності крові (БАК) та дослідження створюваних концентрацій в сироватці крові залежно від способу її введення.

В результаті проведених дисертантом досліджень встановлено, що МІК інфузійної форми етамбутолу гідрохлориду майже в тричі менша – 0,6 мкг/мл за пероральну форму лікарського засобу, МІК якої становить 2,0 мкг/мл. МІК левофлоксацину становить 0,6 мкг/мл, а гатифлоксацину – 0,06 мкг/мл незалежно від форм їх введення.

При комплексному в/в застосуванні ізоніазиду, рифаміцину натрієвої солі та етамбутолу гідрохлориду високі (у 80 %) та середні (у 20 %) рівні БАК зберігаються до 6 год, при пероральному їх застосування лише до 3 год. Вірогідно частіше високі рівні БАК відмічалися при застосуванні гатифлоксацину, ніж левофлоксацину.

4 розділ присвячений лікуванню хворих на вперше діагностований туберкульоз легень. Цей розділ складається з 5-ти підрозділів, в яких вивчаються ці питання. Дисертантом проведений порівняльний аналіз ефективності інтенсивної фази хіміотерапії при різних способах введення протитуберкульозних препаратів. Встановлено, що їх парентеральне застосування у хворих із розповсюдженими процесами в легенях призводить до зменшення проявів інтоксикації в перші 2 тижні лікування на 18,3 %, а у хворих з поширеними формами вірогідно припинення бактеріовиділення відбувається за $(1,7 \pm 0,1)$ міс. та дозволяє покращити загальну переносимість antimікобактеріальної хіміотерапії на 15,4 %, зокрема зменшити частоту розвитку побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту на 10,8 % випадків.

Вивчення використання гатифлоксацину замість ізоніазиду або етамбутолу в інтенсивній фазі хіміотерапії встановило, що гатифлоксацин підвищує частоту зникнення клінічних проявів захворювання, частоти припинення МБТ на 27,1 % за 1 міс. лікування, скорочує термін бактеріовиділення до 4,7 тижнів та суттєво не впливає на частоту загоєння порожнин розпаду. В результаті проведеного дослідження встановлено, що частота побічних реакцій в даних режимах достовірно не змінювалась, лише змінювався характер побічної дії.

Динаміка клінічних респіраторних симптомів та патологічних змін в легенях і слизовій оболонці трахеї та бронхів у хворих на туберкульоз легень при застосуванні інгаляційно через небулайзер ізоніазиду і рифаміцину натрієвої солі в поєднанні із сальматеролом і флютиказоном пропіонатом значно більша та призводить до підвищення частоти припинення бактеріовиділення на 29,7 %, скорочує терміни припинення бактеріовиділення на 1,1 міс., зменшує формування великих залишкових змін в легенях на 28,1 %, а частоту виникнення рубцевих стенозів бронхів II–III ст. на 38,7 %. Тривалість стаціонарного лікування зменшується на $1,5 \pm 0,4$ міс.

У 5 розділі висвітлено питання можливості використання комп’ютерної денситометрії для об’єктивізації результатів лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень. Автором в даному розділі проводилася оцінка ефективності лікування хворих при внутрішньовенному і пероральному введенні протитуберкульозних препаратів та доведено, що при парентеральному лікуванні відмічалось розсмоктування вогнищ, при пероральному режимі більшість вогнищ ущільнювались. Отже, доведено, що даний метод дозволяє об’єктивно оцінити і порівняти динаміку вогнищевих уражень в легенях.

Розділ 6 «Розроблення алгоритму ведення випадку вперше діагностованого туберкульозу в інтенсивну фазу хіміотерапії» В даному розділі висвітлений індивідуальний підхід до лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз при розповсюджених деструктивних процесах, туберкульозі трахеї і бронхів, при наявності супутніх захворювань та незадовільній переносимості пероральних препаратів.

Розділ “Аналіз та обговорення 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.

Перелік літературних джерел нараховує 219 найменувань. Більшість літератури опублікована в останні 10–15 років.

Оцінка ілюстративного матеріалу. Дисертація достатньо ілюстрована таблицями та рисунками.

Зауваження, побажання і запитання. Загалом дисертаційна робота оцінюється позитивно. В роботі містяться деякі стилістичні та граматичні помилки. Суттєвих зауважень щодо змісту дисертації не виявлено. Хотілось би уточнити у дисертанта 2 запитання:

1. Чому для режимів хіміотерапії із фторхінолонів III–IV покоління Ви

вибрали саме гатифлоксацин?

2. Яким чином проведення комп'ютерної денситометрії дозволяє корегувати лікування?

Рекомендації щодо використання результатів дисертації у практиці.

Результати дисертації можуть використовуватися у протитуберкульозних закладах, які здійснюють лікування туберкульозу легень.

ВИСНОВОК

На основі вивчення дисертації Аврамчук Оксани Володимирівни “Ефективність застосування інтенсивних короткострокових режимів хіміотерапії у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень”, що виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Кужко Михайла Михайловича, можна зробити наступний висновок. Результати проведених здобувачем досліджень і зміст дисертації відповідають спеціальності 14.01.26 – фтизіатрія.

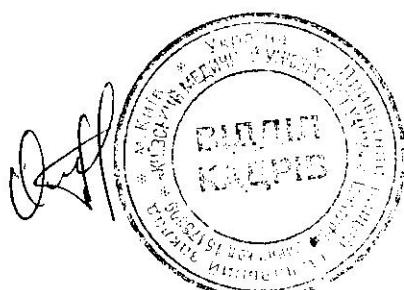
Дисертація є завершеною, самостійною науково-дослідною роботою, що містить нове вирішення актуальної і важливої задачі фтизіатрії – підвищення ефективності та скорочення термінів лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень шляхом оптимізації режимів інтенсивної фази антимікобактеріальної хіміотерапії, внутрішньовенного та інгаляційного способів введення протитуберкульозних препаратів.

Отримані автором результати в сукупності є значним досягненням для розвитку фтизіатрії. Матеріали дисертації впроваджені в практику.

За актуальністю, науковою новизною та практичним значенням робота О. В. Аврамчук повністю відповідає вимогам п. 11 “Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника” щодо кандидатських дисертацій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.26 – фтизіатрія.

Офіційний опонент
 професор кафедри інфекційних захворювань,
 фтизіатрії і пульмонології
 Приватний вищий навчальний заклад
 «Київський медичний університет
 Української асоціації народної
 медицини»,
 доктор медичних наук, професор

О. В. Панасюк



ЗАСВІДЧУЮ
ДІЯННІЙ СЕКРЕТАР
НАЦІОНАЛЬНОГО МЕДИЧНОГО
УНІВЕРСИТЕТУ УДАМ