

Вх №39 ср від 27.05.19р.

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Зайкова С. В. на дисертацію Штибель Ганни Данилівни на тему: «Ефективність комплексної терапії хворих на мультирезистентний туберкульоз легень із застосуванням глюкозамінілмурамілпентапептиду і пентоксифіліну», що подана до захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.26 – фтизіатрія (222 – медицина)

Актуальність вибраної теми дисертації.

Епідемія туберкульозу в Україні була офіційно проголошена ще у 1995 р. і продовжується до цих пір, не зважаючи на всі зусилля з її подолання з боку держави та системи охорони здоров'я. При цьому в останні роки на тлі поступової стабілізації епідемічної ситуації велику загрозу для суспільства становить значне поширення мультирезистентного (МРТБЛ) і розширеного резистентного туберкульозу (РРТБЛ) легень. В таких умовах важливе значення набувають дослідження, які присвячені вивченню імунологічних порушень у відповідних категорій пацієнтів, що суттєво впливають на перебіг та ефективність хіміотерапії хворих на МРТБЛ, усунення яких може покращити результати антимікобактеріальної терапії (АМБТ). У зв'язку з цим розробку нових схем лікування із застосуванням не лише етіотропної, але й патогенетичної терапії з включенням сучасних імуномодуляторів та детоксикаційних препаратів слід вважати актуальним та перспективним напрямками у фтизіатрії.

Раніше у наукових публікаціях були висвітлені позитивні результати застосування імуномодулятора мурамілпептидного ряду у хворих на вперше діагностований туберкульоз, а також пентоксифіліну в лікуванні саркоїдозу легень, але не була достатньо відображена можливість одночасного застосування глюкозамінілмурамілпентапептиду (ГАМПЕД) і пентоксифіліну у комплексній терапії хворих на МРТБЛ. Крім того, недостатньо вивченими залишаються питання у відношенні прогнозу МРТБЛ, особливостей його перебігу, зв'язку між клінічним перебігом та станом імунної системи, причини неефективності АМБТ на стаціонарному етапі лікування відповідних категорій пацієнтів.

Отже, удосконалення ефективності лікування хворих на МРТБЛ на підставі вивчення епідеміологічних, клініко-імунологічних, мікробіологічних його особливостей та застосування в комплексній терапії ГАМПЕДу і пентоксифіліну є актуальними задачами фтизіатрії. Тому обраний дисертанткою напрямок наукового дослідження слід вважати перспективним, оскільки він дозволяє підвищити ефективність лікування пацієнтів з МРТБЛ.

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

Робота виконана в рамках науково-дослідних робіт кафедри фтизіатрії і пульмонології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького: «Вивчити клініко-рентгенологічні та лабораторні особливості діагностики і перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та бронхіальної астми при бронхообструктивному синдромі у хворих на туберкульоз або пневмонію» (№ держ. реєстрації 0115U000039) та відділу епідеміології, клініки туберкульозу науково-дослідного інституту епідеміології і гігієни Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького: «Вивчити клініко-епідеміологічні особливості хіміорезистентного туберкульозу та розробити заходи для оптимізації епідеміологічного нагляду» (№ держ. реєстрації 0110U001058).

Новизна дослідження та одержаних результатів.

В процесі виконання дисертаційного дослідження автором отримані нові наукові дані щодо прогнозування розвитку епідемічного процесу з МРТБЛ в Україні та у її регіонах на період до 2025 р., встановлено частоту і профіль МРТБЛ і РРТБЛ жителів Львівської області за період 2010 – 2016 рр.

Дисертанткою також доповнені наукові положення щодо особливостей клінічного перебігу МРТБЛ у дорослих, які полягають у збільшенні в 1,5 рази частоти дисемінованої, і у 1,8 рази – фіброзно-кавернозної і у 1,9 рази рідше – інфільтративної його форми.

Автором встановлені важливі дані щодо ознак порушення стану імунної системи (зменшення на 30-50 % від величин норми CD3+-клітин та пригнічення

реакції бластної трансформації з фітогемаглютиніном, туберкулінова анергія в реакції бластної трансформації з туберкуліном ППД-Л, зменшення кількості фагоцитоз-активних клітин та пригнічення їх поглинальної здатності, зниження вмісту катіонних лізосомальних білків гранулоцитів), які ускладнюють перебіг та знижують ефективність лікування пацієнтів з МРТБЛ.

Дисертанткою вперше розроблено оригінальний алгоритм застосування в комплексній терапії хворих на МРТБЛ ГАМПЕДу і пентоксифіліну та доведено доцільність даного підходу до лікування відповідних категорій пацієнтів.

Практичне значення результатів дослідження.

Практичне значення отриманих результатів полягає у тому, що автором отримані важливі дані щодо закономірностей розвитку епідемічного процесу при туберкульозі до 2025 року, які дають можливість розробити заходи щодо оптимізації епідеміологічного нагляду та рекомендації з організації надання медичної допомоги хворим.

Дисертанткою визначені основні характерні порушення в системі імунітету та гомеостазу крові при МРТБЛ, які можуть бути підставою для застосування імунотропних препаратів та засобів детоксикаційної терапії.

Автором розроблені конкретні показання для включення ГАМПЕДу та пентоксифіліну в комплексну терапію хворих на МРТБЛ, що дозволяє підвищити ефективність їх лікування та зменшити витрати на нього.

Важливо, що за результатами дисертаційного дослідження опублікований інформаційний лист «Оцінка ефективності стандартизованої інтенсивної антимікобактеріальної терапії у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень за показниками імунологічних досліджень» (м. Київ, 2013 р.).

Результати дослідження впроваджені у практичну діяльність Львівського регіонального фтизіопульмонологічного центру, Тернопільського протитуберкульозного диспансеру, обласного фтизіопульмонологічного центру м. Івано-Франківськ, Рівненського обласного протитуберкульозного диспансеру, а також у навчальний процес факультету післядипломної освіти кафедри

фтизіатрії і пульмонології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Зміст та побудова дисертації.

Матеріали дисертаційної роботи викладено на 216 сторінках друкованого тексту, ілюстровано 30 таблицями, 41 рисунком. Вона має класичну структуру і складається із вступу, огляду літератури, п'яти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних літературних джерел.

«Вступ» написаний за встановленою для дисертацій формою і дозволяє отримати чітке уявлення про невирішені питання щодо діагностики, оцінки ефективності лікування та прогнозування ризику розвитку рецидивів патологічного процесу у хворих на хіміочутливий та хіміорезистентний туберкульоз легень. У «Вступі» обґрунтована актуальність роботи, чітко наведені її мета, задачі, об'єкт, предмет дослідження, наукова новизна, практичне значення роботи, впровадження результатів дослідження в практику, доповіді й публікації по матеріалам дисертації.

Розділ 1-й «Огляд літератури» складається з 4 підрозділів, які відповідають основним напрямкам особистих досліджень автора. Огляд літератури надає уявлення про актуальність проблеми МРТБЛ, особливості його клініко-рентгенологічного перебігу, ефективність лікування хворих на МРТБЛ, роль імуномодуляторів і пентоксифіліну у комплексній терапії хворих на туберкульоз. При його написанні автором використано сучасні літературні джерела інформації. Важливо, що аналіз літературних даних обґрунтовує актуальність обраного автором напрямку дослідження.

В 2-му розділі наведені необхідні матеріали про клінічну характеристику хворих, методи їх обстеження, оцінку результатів лікування пацієнтів з МРТБЛ, методи статистичної обробки отриманих даних. На підставі аналізу основних епідеміологічних показників з МРТБЛ в Україні та її регіонах за період 2010 – 2015 рр. автором здійснено прогнозування розвитку епідемічного процесу до 2025 р. за методом екстраполяції тенденції шляхом вирівнювання динамічних

рядів. З метою вивчення особливостей епідемічної ситуації з МРТБЛ і РРТБЛ у Львівській області за період 2010 – 2016 рр. проведено ретроспективний аналіз медичної документації 1592 хворих, які лікувались у протитуберкульозних відділеннях Львівської області.

Для визначення частоти, структури, клініко-імунологічних особливостей перебігу МРТБЛ автором були сформовані дві групи: основна – 268 хворих на вперше діагностований МРТБЛ і контрольна – 103 пацієнтів, які виділяли штами мікобактерій туберкульозу (МБТ) чутливі до антимікобактеріальних препаратів (АМБП). Під час дослідження проведено ретроспективний аналіз даних медичної документації (історії хвороб та амбулаторні карти основної і контрольної групи) та оцінені анамнестичні дані, результати фізикального обстеження пацієнтів, загальнолабораторних, імунологічних та інструментальних методів дослідження на початку, в процесі та по завершенню лікування, що дозволило провести повноцінний аналіз і статистичну обробку одержаних даних, а також розробити алгоритм корекції лікувальних заходів при МРТБЛ.

Ефективність ГАМПЕДу і пентоксифіліну в комплексній терапії визначали у 87 пацієнтів з МРТБЛ. Хворі були поділені на три групи: 1-ша група (22 хворих) отримувала лише АМБП відповідно тесту медикаментозної чутливості (ТМЧ); 2-га (35 осіб) – АМБП і ГАМПЕД, 3-тій (30 осіб) – на тлі АМБП одночасно призначено ГАМПЕД і пентоксифілін.

Слід відзначити, що автором в роботі використані сучасні та адекватні завданням дослідження методи обстеження пацієнтів, стандартизовані та інформативні методи статистичної обробки результатів дослідження.

В 3-му розділі дисертантом наведені цікаві дані щодо епідеміологічних аспектів захворюваності на МРТБЛ у дорослих та їх прогнозування на період до 2025 року. Автором встановлено, що на тлі зниження середньоукраїнського показника захворюваності на туберкульоз легень (-2,5) спостерігається тенденція до зростання частки МРТБЛ серед нових (+2,5) і повторних (+4,0) випадків. При цьому у структурі мультирезистентності питома вага розширеної

резистентності зросла в 6 разів. Найпоширенішими (49,5 %) штамми МБТ, які виділялись у хворих на МРТБЛ, були штами з профілем резистентності HRSE.

4-й розділ роботи містить важливі дані відносно клініко-рентгенологічної характеристики пацієнтів з МРТБЛ. В ньому автором відмічено, що за період 2010 – 2015 рр. констатується збільшення в 1,5 рази частоти дисемінованої, і у 1,8 рази фіброзно-кавернозної і у 1,9 рази рідше інфільтративної його форми з поступовим наростанням частоти деструктивних змін в легенях, ($p < 0,05$) та бактеріовиділення.

В 5-му розділі автор визначила найбільш актуальні клініко-імунологічні особливості МРТБЛ. Так, за її даними, у хворих на МРТБЛ констатується різке пригнічення фагоцитарної активності нейтрофілів порівняно з хіміочутливим туберкульозом. Незалежно від типу чутливості/резистентності збудника у пацієнтів спостерігається зменшення CD3⁺-, у популяції Т-лімфоцитів фіксується перерозподіл субпопуляційних пулів (зменшення фракції CD4⁺ та зростання Т-супресорно/цитотоксичних лімфоцитів CD8⁺). При цьому супресивний характер клітинної відповіді більш виражений у хворих на МРТБЛ. Також у даній категорії пацієнтів в кінці основного курсу лікування з неефективною АМБТ значно частіше, ніж у ефективно лікованих, констатується зменшення загальної кількості CD3⁺- клітин, їх функціональної активності, фагоцитарної активності клітин, а супресивний характер клітинної відповіді поглиблюється .

В 6-му розділі автор детально проаналізувала причини зниження ефективності АМБТ у хворих на МРТБЛ на стаціонарному етапі їх лікування. До клінічних причин нею віднесені наявність у обстежених в анамнезі лікування АМБП, розповсюджені деструктивні процеси у легенях, масивне бактеріовиділення, відсутність під час лікування належної прихильності до нього. Важливими причинами зниження ефективності терапії, за даними автора, також мають порушень імунітету, зокрема різко виражений гуморальний тип імунної відповіді з пригніченням специфічних імунних реакцій, туберкулінова толерантність специфічних Т-лімфоцитів, наявність Т-клітинної імуносупресії,

фагоцитарної недостатності, неповноцінність системи протитуберкульозного захисту з дисфункційними порушеннями специфічної імунної відповіді, наявність туберкулінової анергії, порушення процесів атитілоутворення та імунного комплексотворення тощо.

В 7-му розділі автор обґрунтувала доцільність застосування ГАМПЕДУ і пентоксифіліну у комплексній терапії хворих на МРТБЛ. Так, на момент завершення інтенсивної фази лікування, за її даними, при використанні оригінальної схеми, яка включала АМБТ, ГАМПЕД та пентоксифілін, спостерігалось істотне збільшення ефективності лікування хворих на МРТБЛ, що супроводжувалося високою частотою припинення бактеріовиділення (у 86,7 % хворих), розсмоктування інфільтративних та вогнищевих змін у легенях (у 76,7 % пацієнтів), загоєння порожнин розпаду в легенях (у 56,7 % осіб), що суттєво перевищувало аналогічні показники в контрольній групі обстежених. Крім того, доцільність використання даної схеми лікування підкреслювалося також позитивними змінами з боку показників імунної системи. Так, додавання на протязі 1 місяця до АМБТ ГАМПЕДУ або ГАМПЕДУ і пентоксифіліну сприяло відновленню механізмів фагоцитарного захисту, показників клітинного і гуморального імунітету, усуненню дисбалансу між пулами CD4+ і CD8+ тощо. На підставі одержаних даних автором розроблено поетапний алгоритм корекції лікувальних заходів у хворих на МРТБЛ з використанням ГАМПЕДУ і пентоксифіліну на тлі АМБТ, що має важливе значення для підвищення ефективності лікування хворих на МРТБЛ та зниження його вартості.

Розділ «Аналіз і узагальнення результатів дослідження» містить змістовний аналіз даних проведення відповідних досліджень та отриманих при цьому результатів, а також свідчить про вирішення важливої для фтизіатрії задачі – підвищення ефективності лікування хворих на МРТБЛ на підставі вивчення епідеміологічних, клініко-імунологічних, мікробіологічних його особливостей та застосування в комплексній терапії ГАМПЕДУ і пентоксифіліну.

Цей розділ містить найсуттєвіші результати роботи, підкреслює комплексний та сучасний рівень проведених досліджень. Обговорення результатів власних досліджень підтверджує новизну і важливість проведених досліджень та отриманих автором результатів.

Висновки дисертації (їх 7) 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 оформлений згідно стандарту і нараховує 349 найменувань, з яких 111 – іноземні.

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

Дисертаційна робота Штибель Г. Д. виконана на сучасному науково-методичному рівні й ґрунтується на достатньому клінічному матеріалі. Положення, висновки, рекомендації, що наведені в роботі є обґрунтованими та достовірними, оскільки отримані у дослідженні, яке включило ретроспективний аналіз медичної документації 1592 хворих, 268 хворих на вперше діагностований МРТБЛ і 103 пацієнтів, які виділяли штами МБТ чутливі до АМБП, а ефективність ГАМПЕДу і пентоксифіліну в комплексній терапії визначена у 87 пацієнтів з вперше діагностованим МРТБЛ. Методи досліджень, які застосовані в роботі, є стандартизованими, інформативними та відповідають поставленій меті і завданням роботи. Верифікація діагнозів та призначення лікування хворим здійснено згідно сучасних рекомендацій та уніфікованих клінічних протоколів.

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

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і в авторефераті.

За темою дисертації опубліковано 18 наукових праць: 7 статей у виданнях, атестованих МОН України та зареєстрованих у міжнародних наукометричних базах, 4 статті у закордонних виданнях, 7 тез доповідей у матеріалах конгресів, з'їздів та науково-практичних конференцій та міжнародних конгресів.

Основні положення роботи висвітлені на науково-практичній конференції «Інфекційні хвороби, туберкульоз та сучасний стан довкілля. Епідеміологія, мікробіологія, діагностика» (м. Львів, 2015 р.); «З'їзді Всеукраїнського лікарського товариства» (м. Одеса, 2015 р.), XVI Конгресі СФУЛТ (м. Київ, 2016), XVI конгресі ВУЛТ «Актуальні проблеми профілактичної медицини» (м. Кам'янець-Подільський, 2017 р.), IV науковому симпозіумі з міжнародною участю «Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення» (м. Тернопіль, 2015 р.), міжнародній конференції «ВИЧ-асоційований туберкульоз: епідеміологічні, клінічні та соціальні аспекти» (г. Гродно, Республіка Білорусь, 2015), міжнародній конференції «Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine» (Lublin, Poland, 2017), міжнародній конференції «Proceedings of articles the international scientific conference Czech Republic» (Karlovy Vary–Kyiv, Ukraine, 2017).

Автореферат містить всі основні положення дисертаційної роботи, що свідчить на користь повноти викладення в ньому матеріалів дослідження.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення.

Позитивно оцінюючи дисертаційну роботу Г. Д. Штибель в цілому, слід відмітити, що в роботі наявні окремі орфографічні та стилістичні помилки. Огляд літератури бажано було б доповнити більш сучасними даними щодо епідеміологічних показників з туберкульозу та завершити його більш детальним резюме, яке б додатково підкреслило актуальність обраного автором напрямку дослідження. У розділі 2 бажано було більш детально охарактеризувати дизайн дослідження. Автор по тексту дисертації не завжди використовує анонсовані раніше скорочення. Розділ 7-й можна було б доповнити клінічними прикладами, які б додатково підкреслили доцільність призначення хворим на МРТБЛ розроблених автором підходів до патогенетичної терапії пацієнтів. Загалом дані

зауваження несуттєві і не впливають на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи. У ході аналізу дисертаційного дослідження виникли дискусійні запитання:

1. Яким способом була проведена рандомізація хворих на основну та контрольну групи при вивченні ефективності запропонованої схеми патогенетичної терапії?
2. Чому з метою патогенетичної терапії хворих на вперше діагностований МРТБЛ були обрані саме імуномодулятор мурамілпептидного ряду і пентоксифілін?
3. Чи слід рекомендувати імуномодулятор мурамілпептидного ряду і пентоксифілін хворим на РРТБЛ?
4. Чи спостерігалися в процесі використання ГАМПЕДу і пентоксифіліну побічні реакції? Який характер мали ці реакції і як усувалися їх прояви?

Поставлені запитання та зроблені зауваження, які виникли в процесі рецензування дисертаційної роботи, не носять принципового характеру і не знижують загального значення одержаних дисертантом результатів.

Рекомендації щодо використання результатів дисертації у практиці.

Результати дисертаційної роботи можуть бути впроваджені в практичну діяльність протитуберкульозних закладів з метою удосконалення діагностики, оцінки ефективності лікування та прогнозування ризику розвитку рецидивів у хворих на туберкульоз легень. Матеріали дисертації можуть бути використані у процесі навчання студентів та лікарів-інтернів на кафедрах фтизіатрії і пульмонології.

Відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертація Штибель Ганни Данилівни «Ефективність комплексної терапії хворих на мультирезистентний туберкульоз легень із застосуванням глюкозамінілмурамілпентапептиду і пентоксифіліну», яка виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Сахелашвілі Манани Іванівни, є завершеною науково-дослідною роботою, що містить нове вирішення актуальної і важливої задачі фтизіатрії – підвищення ефективності лікування

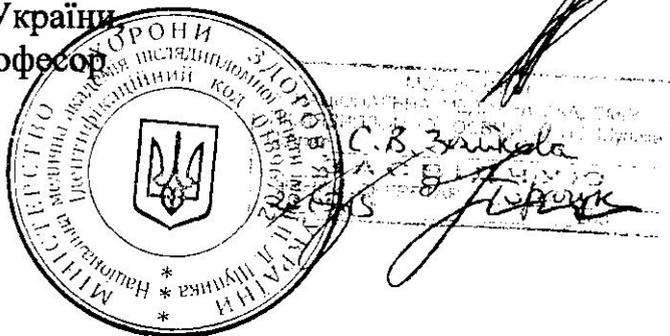
хворих на МРТБЛ на підставі вивчення епідеміологічних, клініко-імунологічних, мікробіологічних його особливостей та застосування в комплексній терапії ГАМПЕД і пентоксифіліну.

Результати дисертації мають суттєве науково-практичне значення. Матеріали дисертації широко опубліковані в науковій пресі та апробовані.

Дисертація відповідає спеціальності 14.01.26 – фтизіатрія і профілю спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01.

За актуальністю, науковою новизною та практичним значенням дисертаційна робота Г. Д. Штибель відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів» щодо кандидатських дисертацій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.26 – фтизіатрія.

Офіційний опонент
професор кафедри фтизіатрії і пульмонології
Національної медичної академії післядипломної освіти
імені П. Л. Шупика МОЗ України
доктор медичних наук, професор



С. В. Зайков