

Вх N58 ep від 23.05.19р.

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Гришука Леоніда Андрійовича на дисертацію Штибель Ганни Данилівни «Ефективність комплексної терапії хворих на мультирезистентний туберкульоз легень із застосуванням глюкозамінілмурамілпентапептиду і пентоксифіліну» подану до захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.26 – фтизіатрія

1.Актуальність теми дисертації

Не дивлячись на тенденцію до зниження рівня показників захворюваності та смертності від туберкульозу, епідемічна ситуація в Україні залишається складною. За останні десятиріччя відбулися суттєві зміни в епідеміології, клініці, структурі клінічних форм, ускладнень і супутньої патології туберкульозу легень. За даними Ю.І. Фещенко, В.М. Мельника і інших в 1995 р. в Україні від туберкульозу померло 7371 хворих і смертність становила 14,3 на 100 тис. населення, а в 2014 р. їх померло – 5240 і смертність зменшилася до 12,2 на 100 тис. населення. За період 2009–2014 рр. захворюваність на нові форми деструктивного туберкульозу серед усього населення України зменшилась в 1,3 рази і досягла 21,8 на 100 тис. населення.

Проте на сьогодні велику небезпеку несе розповсюдження хіміорезистентного туберкульозу, як серед дорослого, так і дитячого населення, зокрема за 2010–2016 рр. кількість хворих на мультирезистентний туберкульоз зросла в 2 рази. Така ситуація зумовлена соціально-економічними та медичними чинниками, зокрема зниженням рівня життя населення та наявністю значної кількості хворих, котрі перебувають у місцях позбавлення волі, недостатнім фінансуванням лікувальних закладів, нестачею кваліфікованих медичних 34 працівників, поширенням мультирезистентного туберкульозу легень (МРТБЛ).

Не останнє місце у виникненні туберкульозу належить стану загальної імунологічної реактивності організму. Відомо, що центральне

місце у боротьбі з мікобактеріальною інвазією посідає клітинний імунітет. Його недостатність значною мірою визначає особливості клінічного перебігу, характер та завершення хвороби. У зв'язку з тим вивчення стану клітинного імунітету дає змогу оцінити рівень імунної відповіді за різних варіантів перебігу специфічного процесу, а також розробити нові підходи до імунотерапії туберкульозу, які можуть бути використані як доповнення до етіотропної хіміотерапії. Проте, кількість робіт, присвячених вивченню імунного гомеостазу у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень і туберкульоз з розширеною резистентністю, обмежена.

В умовах зростання питомої ваги мультирезистентного туберкульозу ефективність терапії значно знижується. У зв'язку з тим пошук нових протитуберкульозних препаратів та удосконалення патогенетичної терапії відкривають можливості для підвищення результативності лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз. В якості патогенетичної терапії хворих на туберкульоз нерідко використовують імуномодулятори. Разом з тим у медичній літературі недостатньо висвітлюється ефективність одночасного призначення імуномодулятора глюкозамінілмурамілпентапептиду та пентоксифіліну у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень.

Все вищезазначене зумовило доцільність виконання даної дисертаційної роботи, визначило її мету і завдання. У дисертаційному дослідженні Штибель Г. Д. розглянуті можливості підвищення ефективності лікування мультирезистентного туберкульозу легень (МРТБЛ) у дорослих на підставі вивчення епідеміологічних, клініко-імунологічних, мікробіологічних його особливостей та застосування в комплексній терапії глюкозамінілмурамілпентапептиду (ГАМПЕД) і пентоксифіліну.

Їх вирішення дозволить підвищити ефективність протитуберкульозних заходів, хворих на мультирезистентний туберкульоз

легень. Все це визначило актуальність обраної теми, мети і завдання дослідження.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація є фрагментом 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).

3. Новизна дослідження та одержаних результатів

У дисертаційному дослідженні Г. Д. Штибель отримані нові наукові дані щодо прогнозування розвитку епідемічного процесу з МРТБЛ в Україні та у її регіонах на період до 2025 р. Встановлено зниження середньо українського показника захворюваності на туберкульоз легень (-2,5, тенденція до зростання частки МРТБ серед нових (+2,5) і повторних (+4,0) випадків. Найвищі темпи приросту МРТБ серед нових випадків захворювання наявні у південному (+6,0) та центральному (+3,0), нижчі – у північному (+2,0) регіоні. Крок щорічного приросту МРТБ легень у західному регіоні становить (+1,1), а його прогнозована частка у 2025 р. відповідатиме 23,9 % порівняно з 13,1 % у 2015 році.

Установлена поширеність, частота і профіль МРТБЛ і РРТБЛ у дорослих жителів Львівської області за період 2010-2016 рр. Визначено, що на тлі зменшення захворюваності на туберкульоз легень, кількість випадків туберкульозу з мульти- та розширеною резистентністю з роками

зростає. За зазначені роки у структурі мультирезистентності питома вага розширеної резистентності збільшилась в 6 рази.

Доповнені наукові дані щодо особливостей клінічного перебігу МРТБЛ у дорослих: збільшення в 1,5 рази частоти дисемінованої, і у 1,8 рази – фіброзно-кавернозної і у 1,9 рази рідше – інфільтративної його форми. У динаміці констатовано достовірне збільшення частоти деструктивних змін в легенях частоти бактеріовиділення. При ХЧТБЛ за вказані періоди переважала інфільтративна форма туберкульозу легень.

Встановлені дані щодо ознак порушення стану імунної системи, які ускладнюють перебіг та знижують результативність лікування пацієнтів з МРТБЛ. Зокрема, зменшення на 30-50 % від величин норми загальної кількості Т-лімфоцитів та зниження їх проліферативної активності, туберкулінова анергія специфічних Т-лімфоцитів, зменшення на 10 % і більше кількості фагоцитоз-активних клітин та пригнічення їх поглинальної здатності, зниження на 20 % і більше вмісту КЛБ.

Доведена доцільність та розроблено алгоритм застосування в комплексній терапії хворих на МРТБЛ ГАМПЕД і пентоксифіліну.

4. Практичне значення отриманих результатів. Отримані дані щодо закономірностей розвитку епідемічного процесу до 2025 року дають можливість розробити заходи щодо оптимізації епідеміологічного нагляду та рекомендації з організації надання медичної допомоги хворим на туберкульоз.

Визначені характерні порушення в системі імунітету та гомеостазу крові при МРТБЛ, які можуть бути підставою для застосування препаратів імунотропної дії та засобів неінтенсивної детоксикаційної терапії.

Розроблені показання для включення ГАМПЕДу та пентоксифіліну в комплексну терапію хворих на МРТБЛ, які дозволять підвищити ефективність їх лікування та зменшити загальний показник вартості лікування.

5. Послідовність викладу результатів дослідження у дисертації

Дисертація написана державною мовою, викладено на 218 сторінках друкованого тексту, ілюстровано 31 таблицею, 41 малюнком. Робота складається зі вступу, огляду літератури, аналізу матеріалів і методів дослідження, п'ятих розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних літературних джерел, яких налічується 350 найменувань, з яких 111 – іноземні.

У вступі автор ретельно висвітлює необхідність та своєчасність наукової роботи, чітко формулює мету та завдання дослідження. Сформульований дисертантом висновок підкреслює актуальність обраної теми та дає обґрунтування і напрямок для проведення власних досліджень.

В розділі 1 автором вказано невирішені проблеми досліджуваної патології, а саме: поширеність, особливості клінічного перебігу, діагностики та можливості підвищення ефективності лікування мультирезистентного туберкульозу легень у дорослих. Відмічено важливість здійснення прогнозування розвитку епідемічного процесу, визначення частоти і структури медикаментозної резистентності, вивчення клініко-імунологічних особливостей перебігу МРТБЛ, встановлення особливостей призначення антимікобактеріальної терапії згідно тесту медикаментозної чутливості та застосування імунокорегуючих препаратів і препаратів, які покращують мікроциркуляцію крові в легенях та і інших органах з метою прискорення процесів розсмоктування вогнищ, інфільтрації та загоєння порожнин розпаду.

Отже, розділ демонструє актуальність проблеми та необхідність глибокого вивчення епідеміології, клініко-рентгенологічних, загально-лабораторних, мікробіологічних, імунологічних особливостей з метою удосконалення методів лікування МРТБЛ.

У розділі 2 наведена загальна характеристика хворих. Дисертантом чітко визначено критерії верифікації діагнозу, згідно діючих нормативних

державних документів. Автором ретельно висвітлені методи дослідження, критерії відбору пацієнтів, розподіл хворих за групами.

Обсяг клінічного матеріалу та застосовані методи дослідження є достатніми й адекватними для вирішення поставлених задач, а обрані методи лікування хворих відповідають прийнятим нормативним документам. Для обробки результатів дослідження застосовані стандартні статистичні методи, що обґрунтовують необхідний для медичних досліджень рівень достовірності відмінностей між показниками у різних групах обстежених.

Для досягнення поставленої мети та вирішення завдань дисертаційної роботи здобувач методично правильно обрав сучасні інформативні методи клінічних, мікробіологічних, імунологічних досліджень та статистичної обробки (медичної) отриманої інформації, що дає змогу отримати достовірні результати. При виконанні дисертації забезпечено дотримання необхідних правил біоетики. Обстежено достатню когорту пацієнтів: Зокрема, Для вивчення особливостей епідемічної ситуації з МРТБЛ і РРТБЛ у Львівській області за період 2010–2016 рр. проведено ретроспективний аналіз медичної документації 1592 хворих на МРТБЛ, які лікувались в протитуберкульозних установах області. За структурою мультирезистентності пацієнти були поділені на 2 групи: 1160 (72,8 %) – з МРТБЛ і 432 (27,2 %) – з РРТБ. Підбір груп дослідження є репрезентативним. Для вивчення клініко-імунологічних і лабораторних особливостей перебігу було відібрано і обстежено 371 хворий на туберкульоз легень: 268 пацієнтів, які мали МРТБЛ – (основна група) і 103 – ХЧТБЛ (контрольна група). Підбір груп дослідження є репрезентативним.

Третій розділ дисертації має 2 підрозділи, в яких висвітлено особливості прогнозування розвитку епідемічного процесу з МРТБЛ і РРТБЛ на підставі аналізу основних епідеміологічних показників в Україні та її регіонах за період 2010-2015 рр. за методом екстраполяції тенденції

шляхом вирівнювання динамічних рядів, а саме – вирівнювання по прямій методом найменших квадратів. Доведено, що до 2025 року у всіх регіонах України буде відбуватися ріст частоти МРТБЛ на тлі зменшення загальної захворюваності на туберкульоз. Епідемічний процес у Львівській області відображає загальні тенденції в країні. Зокрема, на тлі відносної стабілізації захворюваності на туберкульоз легень наявне зростання в 1,5 рази кількості випадків МРТБЛ. У структурі мультирезистентності спостерігається достовірне збільшення частки розширеної резистентності у 6 рази.

На підставі проведених досліджень дисертантом визначена частота і характер мультирезистентного туберкульозу легень. Автором чітко виділено суб'єктивні та об'єктивні симптоми, які зустрічаються найчастіше, ретельно охарактеризовані спеціальні методи дослідження та дається аналіз отриманих результатів.

Ретроспективний аналіз клінічних форм МРТБЛ за період 2010 – 2016рр. вказує на збільшення в 1,5 рази частоти дисемінованого і у 1,8 рази – фіброзно-кавернозного туберкульозу. У 1,9 рази рідше діагностується його інфільтративна форма, у динаміці спостерігається також поступове збільшення частоти деструктивних змін в легенях і тенденція росту частоти бактеріовиділення.

При порівняльній оцінці клініко-рентгенологічного перебігу специфічного процесу залежно від чутливості/стійкості МБТ встановлено, що при МРТБЛ в 1,5 рази частіше діагностували дисемінований і в 1,8 рази – фіброзно-кавернозний туберкульоз легень, ніж при ХЧТБЛ. Проте інфільтративна форма туберкульозу легень переважала при ХЧТБЛ (50,5 % проти 28,8 %, $p < 0,05$), а деструкції легеневої паренхіми констатували у два рази рідше (45,6 % проти 93,6 %, $p < 0,05$), ніж при МРТБЛ. При ХЧТБЛ переважає інфільтративна форма туберкульозу легень, деструкція легеневої паренхіми констатується у два рази рідше, ніж при МРТБЛ.

Четвертий розділ – складається із трьох підрозділів. Дисертант аналізує особливості клінічного, рентгенологічного перебігу мультирезистентного туберкульозу та загально-лабораторних даних порівняно з "чутливим". Встановлено, що у сучасних епідеміологічних умовах, коли відбувається ріст захворюваності на мультирезистентні форми туберкульозу легень, в його клінічній структурі переважають дисемінований і фіброзно-кавернозний туберкульоз легень. Інфільтративна форма туберкульозу легень переважала при ХЧТБЛ в 1,7 рази, а деструкції легеневої паренхіми констатували у два рази рідше, ніж при МРТБЛ. Важкість процесу зумовлена швидким прогресуванням специфічного процесу та розвитком специфічних і неспецифічних ускладнень.

П'ятий розділ має два підрозділи. У цьому розділі наведені дані імунологічні дослідження. Доведено, що у хворих на мультирезистентний туберкульоз, змінюється: фагоцитарна активність крові, популяційний та субпопуляційний Т- лімфоцитарний склад, рівень гуморального імунітету та імуноспецифічної реактивності. Слід відмітити, що при мултрезистентному туберкульозі легень, порівняно з хіміочутливим, констатовано більш виражений імунодефіцитний стан і пригнічення фагоцитарної активності гранулоцитів.

У шостий розділі визначали основні клінічні і імунологічні причини зниження ефективності антимікобактеріальної терапії на стаціонарному етапі лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень. Встановлено, що основними причинами зниження ефективності були: розповсюдженість процесу (82,8 %); масивне бактеріовиділення (у 38,2 %); наявність множинних порожнин розпаду (84,3 %); швидке переведення на амбулаторний етап лікування бактеріовиділювачів (17,9 %); неприхильність до лікування (35,8 %); пригнічення фагоцитарної активності нейтрофілів (у 67,0 %); пригнічення Т-клітинного імунітету (у 60 %); наявність різко вираженого субпопуляційного дисбалансу

внаслідок зменшення Т-хелперних й зростання Т-супресорних лімфоцитів (у 67,0 %).

У цьому розділі проведена оцінка ефективності застосування імуномодулятора глюкозамінілмурамілпентапептиду (ГАМПЕД) і пентоксифіліну в комплексній терапії хворих на мультирезистентний туберкульоз легень. Встановлено, що доповнення хіміотерапії ГАМПЕД + пентоксифілін сприяє зникненню клінічних, лабораторних ознак ендогенної інтоксикації у 61,3 % хворих, більш ранньому припиненню бактерiovиділення у 68,8 %, загоєнню порожнин деструкції в легенях у 43,4 %, зростанню в крові на 17,8 % популяції CD3+ – клітин, на 33,9 % чисельності CD4+–лімфоцитів, ІРІ, достовірному відновленню механізмів фагоцитарного імунітету: зростання показників ФЧ, ФІ, КЛБ та зменшення величин НСТ відносно вихідних значень та показників отриманих у хворих, яким призначали лише АМБТ.

Доведено, що при застосуванні відповідно до розробленого «Алгоритму» ГАМПЕДу і пентоксифіліну на тлі АМБТ, порівняно з контролем сприяло підвищенню медичної ефективності лікування хворих на МРТБЛ на $(34,4 \pm 0,7)$ %, що проявляється: прискоренням термінів припинення бактерiovиділення на $(1,5 \pm 0,3)$ міс., розсмоктуванням вогнищ та інфільтрації на $(2,3 \pm 0,1)$ міс., прискорення загоєння порожнин розпаду на $(1,4 \pm 0,2)$ міс., з нормалізацією показників імунітету у 62,9 % хворих на МРТБЛ, порівняно з контролем, покращенням показника вартості-ефективності лікування у 1,2 рази.

Розділ “Аналіз і узагальнення результатів дослідження” логічно завершує дисертацію. В ньому підсумовані і виділені основні моменти та найбільш суттєві результати, що відображають отримані автором дані. Дисертант всебічно підійшов до обговорення отриманих результатів з використанням відомих з літератури фактів.

Висновки дисертаційної роботи є конкретними і безпосередньо впливають із отриманих Штибель Г.Д.. результатів та змісту роботи.

Зроблені висновки є об'єктивними, сформульовані чітко, повністю відповідають поставленим задачам та мають наукову новизну. Практичні рекомендації відображають новий підхід до патогенетичної терапії мультирезистентного туберкульозу легень у дорослих.

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

Наукові положення, висновки та практичні рекомендації, які сформульовані автором в дисертації, є обґрунтованими, ґрунтуються на отриманих даних дослідження, логічно випливають зі змісту роботи, є об'єктивними, мають наукову новизну і відповідають поставленим завданням. Дисертаційна робота виконана на сучасному науково-методичному рівні і базується на результатах обстеження достатньої кількості пацієнтів: необхідних правил біоетики. Обстежено достатню когорту пацієнтів: Зокрема, Для вивчення особливостей епідемічної ситуації з МРТБЛ і РРТБЛ у Львівській області за період 2010–2016 рр. проведено ретроспективний аналіз медичної документації 1592 хворих на МРТБЛ, які лікувались в протитуберкульозних установах області та для вивчення клініко-імунологічних і лабораторних особливостей перебігу було відібрано і обстежено 371 хворий на туберкульоз легень: 268 пацієнтів, які мали МРТБЛ – (основна група) і 103 – ХЧТБЛ (контрольна група). Практичні рекомендації сформульовані чітко, вони прості у виконанні та не потребують значних фінансово-економічних витрат.

7. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і в авторефераті

Основні положення дисертації опубліковані 18 наукових робіт, серед яких 11 статей (у тому числі 9 у наукових журналах, зареєстрованих у міжнародних наукометричних базах). Опубліковано 7 тез доповідей у матеріалах конгресів, з'їздів та науково-практичних конференцій (у тому числі – 4 закордонних).

Друковані праці повністю відображають результати досліджень і висновки дисертаційної роботи.

8. Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення

Принципових зауважень щодо рецензованої дисертаційної роботи та автореферату Штибель Г. Д. немає, проте слід відмітити деякі недоліки та побажання:

1. Робота написана літературною українською мовою, разом із тим, в окремих випадках трапляються стилістичні та орфографічні помилки.

2. В дисертації зустрічаються повтори і непотрібна деталізація обстежених контингентів хворих.

Проте, ці зауваження та побажання не є принциповими і не впливають на загальну високу оцінку дисертаційної роботи.

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

1. Чи враховували Ви при розробці прогнозу розвитку епідемічного процесу, зокрема з МРТБЛ на перспективу до 2025 року, використання нових препаратів деламаніду і бедаквіліну?
2. Чи спостерігали Ви під час лікування побічну дію при використанні ГАМПЕДу, і якщо так, то як саме вона проявлялась, чи були випадки відміни цього препарату?

9. Рекомендації, щодо використання результатів дисертації в практиці

Результати досліджень можуть бути використані в клінічній практиці медичних установ з метою підвищення ефективності лікування мультирезистентного туберкульозу легень. Матеріали дисертації можуть бути використані у навчальному процесі післядипломної освіти з циклу «Фтизіатрія» та під час навчального процесу студентів на кафедрах фтизіатрії та пульмонології.

10. Відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Штибель Ганни Данилівни «Ефективність комплексної терапії хворих на мультирезистентний туберкульоз легень із застосуванням глюкозамінілмурамілпентапептиду і пентоксифіліну», що виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Сахелашвілі М.І., є завершеною працею, в якій отримані нові науково-обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують конкретну наукову задачу фтизіатрії – підвищити ефективність лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень на підставі вивчення епідеміологічних, клініко-імунологічних, мікробіологічних його особливостей та застосування в комплексній терапії глюкозамінілмурамілпентапептиду (ГАМПЕД) і пентоксифіліну

За актуальністю, науковою новизною та практичним значенням отриманих результатів дисертаційна робота відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567, які пред'являються до кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.01.26 – фтизіатрія та профілю спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01.

Офіційний опонент,
професор кафедри пропедевтики
внутрішньої медицини та фтизіатрії
ДВНЗ «Тернопільський національний
медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»,
доктор медичних наук, професор



Л. А. Гришук