

Бх Зз ер вір 15.02.17р.

## ВІДГУК

офиційного опонента доктора медичних наук, професора В.П. Мельника на дисертаційну роботу Манів Лесі Ярославівни на тему: «Ефективність і переносимість антимікобактеріальної хіміотерапії у хворих із новими випадками ко-інфекції туберкульоз\ВІЛ із супутнім вірусним гепатитом В та С», 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 ко-інфекції туберкульоз\ВІЛ та резистентного туберкульозу. За останні 15 років показник захворюваності на ко-інфекцію зрос майже в 50 разів. ВІЛ інфекція і ко-інфекція ТБ\ВІЛ часто поєднується з вірусними гепатитами В і С, оскільки їм притаманний спільний шлях передачі.

ВІЛ-інфекція негативно впливає на перебіг туберкульозу та результати його лікування, кожний третій хворий на ко-інфекцію ТБ\ВІЛ помирає. Вірусні гепатити В і С ускладнюють процес лікування як туберкульозу, так і ВІЛ інфекції. При лікуванні туберкульозу основними антимікобактеріальними препаратами залишаються ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, але всі вони мають гепатотоксичну дію. При лікуванні хворих з поєднаною патологією ТБ\ВІЛ і гепатитом В і С побічна дія цих препаратів значно зростає, а ефективність різко падає. В зв'язку з цим запланована наукова робота по профілактиці гепатотоксичних побічних реакцій шляхом виключення з режиму лікування піразинаміду та заміна його на моксіфлоксацин є актуальною і значимою.

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

Дисертаційна робота виконана в рамках науково - дослідницької роботи ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», «Розробити короткострокові режими протитуберкульозної хіміотерапії для хворих на ко-інфекцію ТБ\ВІЛ, № державної реєстрації 0711U003249, яка виконувалась в рамках «Загальнодержавної програми по забезпеченню профілактики ВІЛ-інфекції, лікування, догляду та підтримки ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД на 2009-2013 рр.

### Наукова новизна дослідження та одержаних результатів.

Автором вперше досліджено частоту та характер побічних реакцій

стандартної антимікобактеріальної терапії у поєднанні з АРТ у хворих на ко-інфекцію ТБ\ВІЛ при супутніх вірусних гепатитах В і С. Установлено, що у 39,6% хворих виникають побічні (переважно гепатотоксичні) реакції, які у 22,9% випадків потребують відміни лікування.

Визначені клініко-лабораторні та УЗД показники функціонального стану печінки, як розширені фактори ризику виникнення гепатотоксичних реакцій.

Вивчено вплив АРТ на перебіг ТБ та вірусних гепатитів у хворих з новими випадками ко-інфекції ТБ/ВІЛ. Установлено, що у 41,7% хворих, в середньому через 2 тижні розвивається синдром відновлення імунної системи, що проявляється значним погіршенням клінічного стану хворих. Про це потрібно пам'ятати і бути до цього готовим.

Автором розроблений спосіб лікування хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ при супутніх вірусних гепатитах В і С, який захищений патентом України на корисну модуль і заключається в заміні пірозинаміда на моксіфлоксацин в інтенсивну фазу лікування туберкульозу.

### **Зміст та побудова дисертаційної роботи**

Дисертаційна робота має класичну структуру та сучасний дизайн досліджень. Дисертація обсягом 148 сторінок, ілюстрована 24 таблицями, 5 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 178 найменувань, 49 кирилицею та 129 латиницею.

«Вступ» написаний за встановленою для дисертацій формою і дозволяє отримати чітку уяву про невирішенні та суперечливі питання щодо тактики лікування хворих з новими випадками ко-інфекції при супутніх вірусних гепатитах В і С. 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 за рівнем та значимістю відповідають кандидатській дисертації.

В огляді літератури розкриваються існуючі проблеми, щодо зростання захворюваності на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ, низьку ефективність лікування їх, збільшення частоти при цьому супутніх вірусних гепатитів В і С, які не дозволяють повноцінно провести лікування як туберкульозу, так і ВІЛ-інфекції. Автор обґрунтуете необхідність проведення даного дослідження, не тільки констатує стан речей, але й чітко викладає недостатньо вивчені питання.

Слід зауважити, що автор інколи вживає термін ВІЛ-інфіковані хворі на туберкульоз, що не зовсім вірно згідно стандартів та протоколу МОЗ України дані хворі повинні відноситись до категорії хворі на ко-інфекцію ТБ\ВІЛ.

В розділі 2 розкрита загальна характеристика хворих, які були розпреділені на 3 основні і 3 групи порівняння. В підрозділі 2.4 розкриті методи обстеження хворих, а 2.5 – методика лікування хворих на ко-інфекцію ТБ\ВІЛ.

В розділі 3 розкривається частота і характер побічних реакцій при лікуванні хворих (3.1); чинники ризику гепатотоксичних реакцій (3.2).

Біохімічні показники крові та ультразвукові ознаки функціонального стану печінки розкриті в 4 розділі.

Ефективність та переносимість удосконалого режиму хіміотерапії наводяться в розділі 5, де наводяться характерні приклади пролікованих хворих.

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

### **Практичне значення отриманих результатів.**

Автором розроблений режим лікування хворих на ко-інфекцію ТБ\ВІЛ при супутніх вірусних гепатитах В та С, який передбачає застосування в лікуванні за І категорією моксіфлоксацину замість піразинаміду. Визначені контингенти хворих, які потребують даний режим лікування та доказана роль і місце УЗД печінки для підтвердження цього. Удосконалений режим лікування дозволяє попередити виникнення гепатотоксичних реакцій та підвищити його ефективність.

Основні результати роботи впроваджені в Івано-франківському обласному протитуберкульозному диспансері та в ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім.Ф.Г.Яновського НАМН України».

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

Положення, висновки та практичні рекомендації, що наведені в роботі є обґрунтованими та достовірними, оскільки отримані у відкритому контролльованому сучасному по дизайну дослідженні, яке включило 160 хворих з новими випадками ко-інфекції ТБ\ВІЛ, 126 із них були детально проаналізовані та всестороннє обстеженими, 118 із них мали супутній гепатит В і С.

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 9 наукових праць, із них 5 у виданнях, що входять до міжнародних науково-метричних баз даних, 2 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 окремі стилістичні та друкарські помилки. Інколи автор вживав термін ВІЛ – інфіковані хворі на туберкульоз – вірно хворі на ко-інфекцію ТБ\ВІЛ. Запропоноване лікування хворих трактується в одному випадку, як «схема» лікування, в іншому – «режим». 5 таблиць в авторефераті можливо забагато.

Позитивно оцінюючи дисертаційну роботу Манів Лесі Ярославівни, слід відмітити, що вона викликає деякі дискусійні питання.

1. Чому автором не вивчалося вірусне навантаження як при ВІЛ-інфекції, так і при вірусних гепатитах, особливо С.
2. Хто виставляв діагноз ВІЛ-інфекції та гепатитів В і С, і яка була активність останніх?
3. Цікаво було б знати результати лікування туберкульозу по завершенні ОКХТ, а не лише за інтенсивну фазу лікування.
4. Відомо, що деякі препарати АРГ інактивують рифампіцин, чи не виявили Ви такий ефект у Ваших хворих?

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 Манів Лесі Ярославівни «Ефективність і переносимість антимікобактеріальної хіміотерапії у хворих із новими випадками ко-інфекції туберкульоз\ВІЛ із супутнім вірусним гепатитом В та С» є завершеною самостійною роботою, що виконана під науковим керівництвом професора Гуменюка М.І., яка містить в собі нове рішення актуальної, важливої для сучасної фтизіатрії задачі – підвищення ефективності лікування хворих з новими випадками на ко-інфекцію ТБ\ВІЛ при супутньому

вірусному гепатиті В та С шляхом розробки режиму використання моксифлоксацину замість піразинаміду по першій категорії лікування туберкульозу в інтенсивній фазі основного курсу антимікобактеріальної терапії (АМБТ), що дозволило покращити результати інтенсивної фази лікування на 36,3%, та поліпшити переносимість АМБТ на 26,7%.

Зміст дисертації відповідає спеціальності 14.07.26 – 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 Манів Л.Я. повністю відповідає вимогам постанови Кабінету Міністрів України №567 від 24.07.2013. п. 11 « Порядку присудження наукових ступенів и присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», 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»,  
доктор медичних наук, професор

В.П. Мельник

