

Ex № 24 ср від 15.02.17р.

## ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Р. Г. Процюка на дисертацію Манів Лесі Ярославівни "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 обраної теми дисертації

Погіршення епідемічної ситуації з туберкульозу в Україні значною мірою обумовлено поширенням ВІЛ-інфекції. Понад 30% ВІЛ-інфікованих хворіє на туберкульоз і близько 30%, що захворіли помирає. Показник захворюваності на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ щорічно зростає і у 2014 році становив 10,4 на 100. тисяч населення. ВІЛ-інфіковані пацієнти, часто інфіковані ще й вірусним гепатитами В і С, що значно ускладнює процес лікування хворих із ко – інфекцією ТБ /ВІЛ, головним чином через виникнення гепатотоксичних реакцій, що призводить до відміни як протитуберкульозних так і антиретровірусних препаратів.

Серед протитуберкульозних препаратів I ряду найбільшу кількість побічних реакцій у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ із супутніми гепатитами В і С спостерігають від піразинаміду і рифампіцину.

У зв'язку з цим, з метою зменшення побічних реакцій, доцільним є виключення з режиму хіміотерапії замість піразинаміду призначення фторхінолонів III – IV генерації -- моксифлоксацину, який має високу не тільки бактерицидну, але й стерилізуючу дію у відношенні МБТ, що підтверджено на тваринних моделях та обґрунтовує доцільність проведення цього наукового дослідження.

Запланована наукова робота по профілактиці гепатотоксичних побічних реакцій шляхом заміни піразинаміду на моксифлоксацин є актуальною і значимою.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України» «Розробити короткострокові режими протитуберкульозної хіміотерапії для хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ», державна реєстрація №0111U003249, яка виконувалась в рамках «Загальнодержавної програми забезпечення профілактики ВІЛ-інфекції, лікування, догляду та підтримки ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД на 2009-2013 роки».

### **Наукова новизна одержаних результатів.**

Автором вперше досліджено частоту та характер побічних реакцій стандартної протитуберкульозної хіміотерапії у поєднанні з АРТ у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ із супутнім вірусним гепатитом В та С. Установлено, що у 39,6 % хворих виникають гепатотоксичні та диспепсичні побічні реакції, у 22,9 % випадках – тяжкі, які потребували відміни протитуберкульозної і антиретровірусної терапії.

Визначені клініко-лабораторні та інструментальні показники стану печінки у хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із супутнім вірусним гепатитом В та С. Встановлено, що до призначення протитуберкульозних препаратів у 36,2 % хворих були підвищенні рівні АлАТ, у 29,3 % - одночасне підвищення АлАТ і загального білірубину, що відповідно у 5,2 та 8,6 разів частіше, ніж у пацієнтів без вірусних гепатитів. При УЗД дослідженні у 55,2% пацієнтів, з вірусними гепатитами до початку лікування відмічається ураження паренхіми печінки та порушення портального кровообігу.

Вивчено вплив АРТ на перебіг туберкульозу та вірусного гепатиту В та С у хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ.

Розроблений спосіб лікування хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із супутніми вірусним гепатитом В та С, який захищений патентом України на корисну модель. Автор вперше показав, що включення моксифлоксацину в інтенсивну фазу хіміотерапії замість піразинаміду дозволяє підвищити ефективність лікування за рахунок попередження виникнення гепатотоксичних побічних реакцій у 47,1% випадків або зменшення їх тяжкості.

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

Дисертація має класичну структуру й складається із вступу, огляду літератури, 3 розділів власних досліджень, аналізу та обговорення, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, з яких 49 кирилицею та 129 латиницею. Дисертація ілюстрована 24 таблицями, 5 рисунками, наведені 4 клінічних випадки, загальний обсяг – 148 сторінок.

«Вступ» написаний за встановленою для дисертацій формою і висвітлює основні невирішені питання щодо тактики ведення хворих з ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ та супутнім вірусним гепатитом В та С. Поставлені задачі відповідають меті та спрямовані на вирішення актуальної проблеми фтизіатрії – підвищення ефективності лікування серед цього контингенту хворих. У вступі відображено наукову новизну, теоретичне й практичне значення роботи, які за рівнем та значимістю відповідають кандидатській дисертації. Сформульований дисертантом висновок вказує на актуальність обраної теми дослідження.

В огляді літератури автором проводиться детальний аналіз стану питань щодо поширення вірусних гепатитів серед хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ та їх вплив на ефективність лікування; частоту та характер побічних реакцій від протитуберкульозної хіміотерапії у хворих з різними формами туберкульозу та ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ. На численних прикладах літературних джерел автор всебічно обґрунтував необхідність

проведення досліджень у цих напрямках та розв'язання поставлених задач. Зауважень немає.

У розділі 2 описана клінічна характеристика хворих, методика їх обстеження, детально наведена методика лікування, розроблена автором, за встановленими критеріями ефективності лікування. Обстежено 160 хворих із новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ. Підбір груп дослідження є репрезентативним. Обсяг клінічного матеріалу та застосовані методи дослідження є достатніми й адекватними для вирішення поставлених задач. Обстеження результатів дослідження проводилося із застосуванням стандартних статистичних методів, що обґрунтовують необхідний для медичних досліджень рівень достовірності відмінностей між показниками у різних груп обстежених

В 3 розділі автор наводить дані щодо частоти і характеру побічних реакцій від протитуберкульозної і антиретровірусної терапії у хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ, основні чинники їх розвитку.

В 4 розділ наведено дані щодо функціонального стану печінки у хворих із новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із супутнім гепатитом В та С. Автор показав, що УЗД дозволяє додатково до лабораторних методів діагностувати зміни стану печінки та виділити групу підвищеного ризику щодо виникнення побічних реакцій від протитуберкульозних препаратів.

В 5-му розділі, з урахуванням отриманих результатів, обґрунтовано доцільність застосування удосконаленого режиму хіміотерапії для хворих з новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із супутнім вірусним гепатитом В та С. Показано, що серед хворих, котрим призначали моксифлоксацин замість піразинаміду, ефективність лікування вища (бактеріовиділення припинилось у 73,3 % проти 46,7 % хворих), ніж при застосуванні стандартного режиму.

Аналіз та обговорення результатів послідовно, логічно та грамотно відображає актуальність, мету, завдання, наукову новизну, найсуттєвіші результати й практичне значення роботи, комплексний та сучасний рівень проведених досліджень.

Висновки дисертації та практичні рекомендації відповідають поставленим завданням роботи, випливають з її матеріалів і результатів, обґрунтовані, чітко сформульовані та містять нові важливі науково-практичні положення. Список літератури відображає сучасну інформацію досліджуваної проблеми. Роботу подано до офіційного захисту вперше.

### **Практичне значення одержаних результатів.**

Автором розроблено удосконалений режим хіміотерапії для хворих на потрійну патологію - ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ із супутніми вірусними гепатитами В та С, який передбачає застосування моксифлоксацину замість піразинаміду протягом інтенсивної фази хіміотерапії при лікуванні хворих з новими випадками захворювання. Удосконалений режим хіміотерапії дозволяє підвищити ефективність лікування за рахунок попередження виникнення гепатотоксичних реакцій та забезпечення його безперервності.

Основні результати роботи впроваджені в Івано-Франківському фтизіопульмонологічному центрі 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.**

У проспективному відкритому контрольованому дослідженні серед 160 хворих із новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ, у 126 вивчали клінічний перебіг захворювання, ефективність лікування, адекватний та детальний аналіз чинників, що впливають на ефективність лікування із застосуванням необхідних статистичних методів. Усі положення та висновки є обґрунтованими і достовірними та відображають суть проведеної роботи.

## **Повнота викладення матеріалів в опублікованих працях і в авторефераті**

За матеріалами дисертації опубліковано 9 наукових праць: 7 статей у виданнях, атестованих ДАК України, з них 5 статей у виданнях, що входять до міжнародних науково-метричних баз даних, 2 тези - в матеріалах з'їзду і конференції. Всі розділи дисертаційної роботи в повному обсязі знайшли відображення в авторефераті та друкованих працях. Автореферат дисертації відповідає за змістом дисертації та відображає її суть.

### **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 друковані помилки, які не носять принципового характеру. Проте слід звернути увагу на деякі недоліки та побажання:

1. Робота написана літературно-науковою українською мовою, однак, потрапляються окремі граматичні помилки.
2. У дисертації зустрічаються окремі повтори.
3. Табличний матеріал(табл..2.1, 2.10) необхідно перевірити згідно технічних вимог.
4. Деякі скорочення у тексті дисертації не мають розшифровки.

Отже, наведені у дисертаційній роботі результати дослідження, їх аналіз, висновки і практичні рекомендації дозволяють стверджувати, що мета дисертаційного дослідження досягнута, всі поставлені завдання вирішені. Висловленні під час рецензування роботи зауваження не мають принципового характеру і не впливають на загальну високу оцінку проведеного наукового дослідження дисертаційної роботи.

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

- 1 Ефективність і переносимість антибіотикобактеріальної хіміотерапії

вивчалась у дослідженні яке включено 160 хворих із новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ. Потім автор пише, що у дослідженні включені тільки ті пацієнти, у яких зареєстрований результат лікування туберкульозу за когортним аналізом, та визначали кількість CD4 клітин під час лікування туберкульозу та при його завершенні (126 хворих). Із дослідження виключили 34 пацієнти, у яких не визначили імунний статус протягом періоду спостереження. Подальший аналіз проводили у 126 хворих, яких було поділено на 2 масиви. Куди дівали 34 пацієнти?

2. На наш погляд, при вивченні побічних реакцій краще було би поділити хворих на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ і супутні вірусні гепатити В та С на такі групи: окремо хворі на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ та окремо хворі на ко-інфекцію туберкульоз/ВІЛ і супутні вірусні гепатити В та С, тому що побічні реакції будуть різні.

Вказані недоліки не суттєві та не впливають на цінність отриманих результатів, що дозволяє дати позитивну оцінку дисертаційному дослідженню.

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

Розроблений режим лікування хворих із новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із супутнім вірусним гепатитом В та С та методи виявлення розширених чинників ризику виникнення побічних реакцій на протитуберкульозні препарати, можуть використовуватись у всіх обласних протитуберкульозних закладах України.

### **Висновки щодо відповідності дисертації встановленим вимогам.**

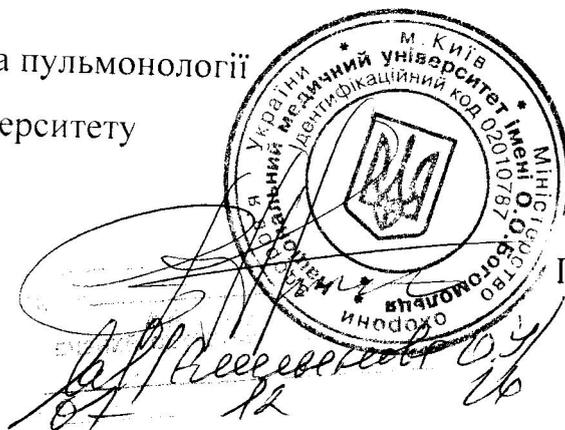
Дисертація Манів Лесі Ярославівни "Ефективність і переносимість антимикобактеріальної хіміотерапії у хворих із новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із супутнім вірусним гепатитом В та С" є завершеною кваліфікаційною науковою працею, під керівництвом д. мед. н. Гуменюка М.І., яка містить в собі вирішення актуальної та важливої для фтизіатрії задачі –

підвищення ефективності лікування хворих із новими випадками ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ із супутнім вірусним гепатитом В та С шляхом удосконалення схеми антимікобактеріальної терапії для цих хворих, залежно від функціонального стану печінки, що дозволило покращити ефективність лікування на 36,3% та переносимість на 26.7% у період інтенсивної фази. Результати дисертації мають суттєве науково-практичне значення. Основні результати досліджень широко апробовані та відображенні в статтях та інших публікаціях, кількість яких відповідає вимогам до кандидатських дисертацій.

Зміст дисертації відповідає спеціальності 14.01.26 - фтизіатрія. Зауваження та побажання по дисертаційній роботі не є принциповими і не потребують внесення змін в основні положення та висновки.

За актуальністю, методичним рівнем, науковою новизною та практичним значенням одержаних результатів дисертаційна робота О.Я. Манів 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 №567, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.26 – фтизіатрія.

Офіційний опонент,  
професор кафедри фтизіатрії та пульмонології  
Національного медичного університету  
імені О. О. Богомольця,  
д. мед. н., професор



Процюк Р.Г.