

62 N1ср Вій 12.01.17р.

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Зайкова С. 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 вибраної теми дисертації.

Серйозною медико-соціальною проблемою в Україні продовжує становити туберкульоз легень, який серед вперше виявлених хворих складає 90,7 %. Одним із пріоритетних завдань фтизіатрії, які дозволяють поліпшити епідемічну ситуацію з туберкульозу залишається своєчасне повноцінне та адекватне лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень (ВДТБ), що попереджує розвиток занедбаних форм захворювання, які є найбільш загрозливими в епідеміологічному контексті та щороку діагностуються у 30 – 40 % даної категорії хворих.

Тактика ведення хворих на ВДТБ визначена в національному протоколі і полягає у застосуванні основних протитуберкульозних препаратів I ряду (ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, етамбутол та їх комбінації) з тривалістю інтенсивної фази не менше 2 міс. Але, незважаючи на терапію, лікування хворих на ВДТБ характеризується низькою (до 70 %) ефективністю, значною тривалістю та потребує застосування потенційно токсичних препаратів. Результати лікування хворих залежать від низки соціально-економічних та медичних факторів, важкості туберкульозного процесу, супутньої патології, схем антимікобактеріальної хіміотерапії та їх переносимості, прихильності пацієнтів до лікування тощо. Для успішного лікування хворих на туберкульоз легень необхідно призначати режими хіміотерапії, які забезпечують високий бактеріостатичний рівень препаратів в крові і зонах уражень.

Таким чином, обраний дисертанткою напрямок наукового дослідження є перспективним, оскільки дозволяє підвищити ефективність лікування пацієнтів з ВДТБ, скоротити його тривалість, зменшити частоту побічних явищ внаслідок проведення хіміотерапії.

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 та теоретичне значення результатів дослідження.

Наукова новизна та теоретичне значення результатів дослідження полягають у тому, що авторкою вперше визначена бактеріостатична активність крові при комплексному застосуванні протитуберкульозних препаратів I ряду (ізоніазиду, рифампіцину та етамбутолу) при різних способах їх введення. Доведено, що комплексне внутрішньовенне застосування препаратів призводить до більш високої бактеріостатичної активності, ніж їх комплексне пероральне застосування.

Вперше визначені мінімальні інгібуючі концентрації (МІК) левофлоксацину, гатифлоксацину та етамбутолу гідрохлориду при різних способах їх застосування. Доведено, що МІК гатифлоксацину в 10 разів менша, ніж левофлоксацину, незалежно від форми випуску препарату. Етамбутолу гідрохлорид у інфузійній формі в 3 рази активніший за його пероральну форму.

Визначені створювані концентрації етамбутолу гідрохлориду, левофлоксацину та гатифлоксацину у хворих на ВДТБ при різних способах їх застосування. Доведено, що внутрішньовенне введення етамбутолу гідрохлориду протягом 4-х год перевищує показники середньої концентрації препарату в сироватці крові по відношенню до його МІК в 14 разів, та в 1,6 рази при застосуванні препарату перорально. Через добу концентрація

гatifлоксацину в сироватці крові незалежно від способу його введення вище від МІК препарату в 6,7 разів.

Доведено, що застосування комбінації внутрішньовенних форм ізоніазиду, рифаміцину натрієвої солі та етамбутолу гідрохлориду в інтенсивну фазу хіміотерапії дозволяє підвищити ефективність лікування ВДТБ, що підтверджується позитивною клінічною динамікою, скороченням термінів припинення бактерiovиділення в середньому до $(1,7 \pm 0,1)$ міс. та зменшити частоту розвитку побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту в 3,3 рази.

Обґрунтована доцільність застосування гatifлоксацину 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.

Доведено, що додаткове застосування ізоніазиду і рифаміцину натрієвої солі через небулайзер та сальметеролу і флютиказону пропіонату в інтенсивну фазу хіміотерапії хворих на ВДТБ з туберкульозним ураженням трахеї та бронхів сприяє підвищенню частоти припинення бактерiovиділення, регресії вогнищево-інфільтративних змін в легенях та зменшенню термінів стаціонарного лікування хворих.

Вперше 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.

Практичне значення отриманих результатів.

Практичне значення отриманих результатів полягає у тому, що авторкою запропонований оригінальний алгоритм ведення випадку ВДТБ в ІФ 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 наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Дисертаційна робота Аврамчук О. В. 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 рандомізованому контрольованому дослідженні, яке включало 289 пацієнтів з ВДТБ, більшість яких лікувалась і обстежувалась в ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України". Методи досліджень, які застосовані в роботі є стандартними, інформативними та відповідають поставленій меті і завданням роботи. Верифікація діагнозів та призначення лікування хворих здійснено згідно сучасних європейських 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 матеріали роботи.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і в авторефераті.

За темою дисертації опубліковано 23 наукові роботи: 8 статей у наукових фахових виданнях (із них 6 – у виданнях, зареєстрованих у міжнародних наукометричних базах, в тому числі 1 стаття у закордонному виданні), 15 – у вигляді тез доповідей на науково-практичних конференціях та міжнародних конгресах.

Основні положення дисертації доповідались і обговорювались на II міжнародній науково-практичній конференції «Интегративный подход к проблемам туберкулеза и ВИЧ-инфекции» (Гомель, 2011), 5 міжнародній науково-практичній конференції по туберкульозу та легенеvim захворюванням (Баку, 2011), науково-практичній конференції «Актуальні питання виявлення, діагностики та лікування туберкульозу в сучасних умовах, присвяченої Всесвітньому Дню боротьби з туберкульозом» (Київ, 2012), міжнародних науково-практичних конференціях «Современные медицинские технологии в диагностике, лечении и диспансерном наблюдении пациентов с туберкулезом» (Мінськ, 2012) та «Урогенитальные инфекции и туберкулез» (Новосибірськ, 2013), 4 Азіатсько-Тихоокеанській конференції міжнародного союзу боротьби з туберкульозом і хворобами легень «Optimal use of new technology and approach» (Ханой, 2013), 4 національній міждисциплінарній конференції з міжнародною участю «Pneumologia respiratorie in practica medicala curenta» (Тиргу-Жиу, 2013), міжнародній науково-практичній конференції «ВИЧ-ассоциированный туберкулез: эпидемиологические, клинические и социологические аспекты» (Гродно, 2015), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання коморбідності при захворюваннях органів дихання та туберкульозі» (Чернівці, 2015), міжнародній науково-практичній конференції

«Пріоритети сучасної медицини: теорія і практика» (Одеса, 2015), VIII з'їзді фтизіатрів та пульмонологів Узбекистану (Ташкент, 2015), Європейських конгресах із респіраторних захворювань (Відень, 2012; Барселона, 2013; Мюнхен, 2014; Амстердам, 2015; Братислава, 2016). автореферат містить всі основні положення дисертаційної роботи. Все це свідчить на користь повноти викладення матеріалу в опублікованих працях та авторефераті.

Зміст та оформлення дисертації.

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

«Вступ» написаний за встановленою для дисертацій формою і дозволяє отримати чітку уяву про невирішені та суперечливі питання щодо даних про причини недостатньої ефективності лікування хворих на ВДТБ, відомі методи лікування туберкульозу та різні способи введення протитуберкульозних препаратів. Доводяться переваги використання парентерального та інгаляційного введення препаратів, обґрунтована доцільність застосування фторхінолонів для підвищення ефективності лікування вперше діагностованого туберкульозу легень.

У «Вступі» наведена актуальність роботи, мета і задачі дослідження, наукова новизна, практичне значення роботи, впровадження результатів дослідження в практику, доповіді й публікації по матеріалам дисертації.

Розділ 1 «Огляд літератури» викладений на 28 сторінках, складається з 4-х підрозділів, які відповідають основним напрямкам особистих досліджень. Огляд літератури надає уяву про сучасні дані розвитку та структури ВДТБ в Україні й світі, висвітлює існуючі проблеми щодо лікування хворих на ВДТБ та доводить необхідність індивідуального підходу до лікування хворих з розповсюдженими деструктивними процесами, при наявності супутньої специфічної патології трахеобронхіального дерева та непереносимості основних протитуберкульозних препаратів I ряду. Змістовно розкриті питання сучасних

методів діагностики захворювання та об'єктивних методів оцінки ефективності лікування пацієнтів з ВДТБ.

В розділі 2 наведені необхідні матеріали про клінічну характеристику хворих, методику їх обстеження, сучасні методи клінічних і лабораторних досліджень, оцінку результатів лікування та методи статистичної обробки отриманих даних.

Дисертаційне дослідження складалося з наступних 3 клінічних досліджень. Перший з них присвячений вивченню клінічної ефективності та переносимості режимів із парентеральним застосуванням препаратів в інтенсивну фазу хіміотерапії 168 хворих на ВДТБ. Групи порівняння відрізнялись за лікарською формою протитуберкульозних хіміопрепаратів – ізоніазиду, рифампіцину та етамбутолу. В основній групі ці препарати застосовували внутрішньовенно (93 хворих), в контрольній – перорально (65 хворих). Другий фрагмент був присвячений вивченню ефективності та переносимості застосування гатифлоксацину в інтенсивну фазу хіміотерапії було включено 73 хворих на ВДТБ. Хворі основної групи розподілені дві підгрупи: в ІА групі 20 осіб отримували гатифлоксацин замість ізоніазиду, в ІБ (21 особа) отримували гатифлоксацин замість етамбутолу. Хворі контрольної групи (32 особи) приймали стандартний режим хіміотерапії. Третій фрагмент дослідження був присвячений вивченню ефективності лікування 48 хворих на ВДТБ із супутнім специфічним ураженням трахеї та бронхів.

В розділі ретельно описані методики визначення мінімальної інгібуючої концентрації (МІК), бактеріостатичної концентрації крові (БАК), проведення денситометричної методики оцінки ефективності хіміотерапії пацієнтів.

В 3 розділі наведені дані щодо визначеної БАК, МІК препаратів фторхінолонового ряду III–IV покоління і етамбутолу гідрохлориду та дослідження створюваних концентрацій в сироватці крові залежно від способу їх введення. БАК визначали у 15 хворих на ВДТБ без наявної супутньої патології після перорального та парентерального застосування протитуберкульозних препаратів I ряду та у 12 хворих після прийому

фторхінолонів III–IV покоління (левофлоксацину та гатифлоксацину) відносно стандартного лабораторного штаму МБТ H37Rv на рідкому поживному середовищі Проскауера-Бека. Застосування гатифлоксацину та левофлоксацину протягом 3-х год спостереження у 100 % випадків супроводжувалось середніми та високими рівнями БАК. Вірогідно частіше високі рівні БАК відмічались при застосуванні гатифлоксацину. При комплексному внутрішньовенному застосуванні ізоніазиду, рифаміцину натрієвої солі та етамбутолу гідрохлориду високі та середні рівні БАК зберігаються на 3 години довше, ніж при пероральному їх застосуванні.

Дослідження створюваних концентрацій етамбутолу гідрохлориду, левофлоксацину та гатифлоксацину в сироватці крові після парентерального та перорального застосування визначали у 40 пацієнтів. Встановлено, що концентрація етамбутолу при внутрішньовенному введенні була значно вище, ніж при пероральному. Концентрація левофлоксацину при внутрішньовенному введенні і пероральному застосуванні була однаковою, при залученні до лікування гатифлоксацину слід віддавати перевагу парентеральному введенні.

4 розділ відображає результати лікування хворих на ВДТБ при застосуванні різних режимів хіміотерапії. При цьому авторкою переконливо показана перевага режиму з парентеральним застосуванням протитуберкульозних препаратів в інтенсивну фазу хіміотерапії над їх пероральним прийомом, який призводить до більш швидшого зникнення інтоксикація, катаральних явищ, більш швидкого зникнення бактеріовиділення (за 1,7 міс. проти 2,1 міс.). При застосуванні гатифлоксацину замість етамбутолу терміни припинення бактеріовиділення скорочуються на 1,2 тижні, а терміни стаціонарного лікування хворих зменшуються до 2,2 міс. Режим лікування із додатковим застосуванням ізоніазиду і рифаміцину натрієвої солі інгаляційно через небулайзер та сальметеролу в комбінації із флютиказону пропіонатом в інтенсивну фазу стандартної хіміотерапії у хворих на ВДТБ із супутнім ураженням трахеї та бронхів призводить до скорочення термінів припинення бактеріовиділення в середньому на $(1,1 \pm 0,3)$ міс., прискорює регресію

вогнищево-інфільтративних змін в середньому на $(1,2 \pm 0,4)$ міс. та зменшує загальну тривалість лікування в середньому на $(1,5 \pm 0,4)$ міс.

Наступним завданням дослідження було порівняння переносимості двох режимів хіміотерапії хворих на ВДТБ з ін'єкційними та пероральними формами протитуберкульозних препаратів та при застосуванні гатифлоксацину. Застосування комбінації внутрішньовенних форм протитуберкульозних препаратів в інтенсивну фазу хіміотерапії у хворих на ВДТБ покращує загальну переносимість антимікобактеріальної хіміотерапії на 15,4 %, зокрема дозволяє зменшити частоту розвитку побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту на 10,8 % випадків. Частота побічних реакцій в режимах із застосуванням гатифлоксацину достовірно не змінювалась, лише побічні дії з боку серцево-судинної системи при прийомі гатифлоксацину зустрічались частіше.

В 5 розділі вивчено дослідження інформативності комп'ютерної денситометрії у хворих на ВДТБ. З цією метою авторкою проаналізовано та порівняно результати щільності вогнищ ураження на початку, після ІФ хіміотерапії та в кінці основного курсу лікування у 48 хворих, які отримували протитуберкульозні препарати внутрішньовенно з аналогічними показниками у 41 хворого при застосуванні стандартної пероральної хіміотерапії. При цьому встановлено, що при парентеральному введенні препаратів розсмоктуються більш щільні вогнища $((26 \pm 17,3) \text{ HU})$, в той час, коли при стандартній хіміотерапії більш характерною є тенденція до ущільнення вогнищ. Відмічається також і достовірне зменшення розмірів вогнищ на 10,2 % в режимі із внутрішньовенним прийомом препаратів. Отже, комп'ютерна денситометрія вогнищевих змін є інформативним методом оцінки ефективності хіміотерапії хворих на ВДТБ.

В 6 розділі на підставі проведених досліджень був розроблений алгоритм ведення випадку ВДТБ в інтенсивну фазу хіміотерапії. Автором доведена ефективність даного алгоритму у хворих на ВДТБ з поширеним деструктивним процесом, при супутньому специфічному процесі з локалізацією в трахеобронхіальному дереві та при непереносимості ізоніазиду або етамбутолу.

Розділ “Обговорення результатів” містить змістовний аналіз даних проведення відповідних досліджень та одержаних при цьому результатів, свідчить про вирішення важливої для фтизіатрії задачі – підвищення ефективності та скорочення термінів лікування хворих на ВДГБ.

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 оформлений згідно стандарту, викладений на 28 сторінках, який нараховує 219 найменувань, кирилицею – 158, латиницею – 61.

Недоліки дисертації щодо їх змісту й оформлення.

Позитивно оцінюючи дисертаційну роботу О. В. Аврамчук, слід відмітити, що в роботі містяться деякі стилістичні та граматичні помилки. Дисертація містить великий об'єм матеріалу, особливо розділ «Огляд літератури» та «Матеріали і методи дослідження». В розділі «Матеріали і методи дослідження» бажано було б навести дизайн дослідження. 9-й висновок роботи, на наш погляд, носить більш теоретичний, ніж практичний характер. 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 основні та контрольну групи?
2. Якою була частота розвитку медикаментозної алергії при різних режимах хіміотерапії хворих?

3. Чому при внутрішньовенному введенні протитуберкульозних препаратів зменшувалась частота медикаментозної алергії порівняно з пероральним їх застосуванням?
4. Чи можуть бути результати даних досліджень реально використані у новій редакції протоколу ведення хворих на ВДТБ?

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

Рекомендації , щодо використання результатів дисертації в практиці.

Результати дисертаційної роботи можуть бути впроваджені в практичну діяльність протитуберкульозних закладів з метою підвищення ефективності та безпечності лікування хворих на ВДТБ, особливо при непереносимості частини препаратів I ряду. Матеріали дисертації можуть бути використані у процесі навчання студентів та лікарів–інтернів на кафедрах фтизіатрії та пульмонології.

ВИСНОВОК

Дисертація Аврамчук Оксани Володимирівни “Ефективність застосування інтенсивних короткострокових режимів хіміотерапії у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень”, яка виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Кужко М. М., 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 хіміопрепаратів.

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 О. В. Аврамчук 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
Національної медичної академії післядипломної освіти
імені П. Л. Шупика МОЗ України,
доктор медичних наук, професор

С. В. Зайков



Зайков С. В.