

Ex №142 зр Вуз 12.11.15 р.

ВІДГУК

офіційного опонента

професора кафедри фтизіатрії та пульмонології Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця доктора медичних наук, професора Процюка Раду Георгійовича на дисертаційну роботу Литвиненко Наталії Анатоліївни «Антимікобактеріальна терапія хворих на мультирезистентний туберкульоз легень з новими та раніше лікованими випадками захворювання», підготовленої на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.26 – фтизіатрія

Актуальність вибраної теми дисертації

На даний час у сфері туберкульозу залишається 2 основні актуальні проблеми та виклики - поширення та несприятливий патоморфоз перебігу мультирезистентного туберкульозу (МРТБ) та проблема ко-інфекції ТБ-ВІЛ, та вибрана тема дисертації як раз торкається першої проблеми.

Питання мультирезистентного туберкульозу та зокрема, удосконалення антимікобактеріальної терапії (АМБТ) залишається остаточно не вирішеним, так як не дивлячись на велику кількість антимікобактеріальних препаратів (АМБП), та постійне намагання науковців щодо удосконалення АМБТ, «успішне лікування» у хворих на МРТБ на сьогодні далеко не досягає запланованого ВООЗ рівня і становить лише 53 % у світі та 51 % - в Україні.

Таким чином, для ефективного подолання епідемії туберкульозу у світі напевно, мало застосовувати тільки удосконалення хіміотерапії, а потрібно розробляти та впроваджувати комплекс заходів у алгоритмах ведення хворих на туберкульоз.

У світі з року в рік більше уваги науковців та міжнародних донорів привертається до вивчення частоти резистентності до різних АМБП у популяції, для можливостей планування на майбутнє тих заходів, що є більш актуальними для різних країн. Також актуальним є вивчення факторів ризику, що можуть бути маркером формування резистентності АМБТ та неефективності АМБТ.

Вивчення несприятливих факторів актуальне, і чим у більшій кількості досліджень буде описано, тим правильніше можна буде зрозуміти, у чому проблемні місця та на що потрібно впливати з програмної точки зору.

Також усе більше з'являється наукових даних, що удосконалення лікування не можна впроваджувати, не вирішивши попередньо програмні прогалини у протитуберкульозній програмі.

Звичайно, після вирішення програмних питань та усунення прогалин, ефективність лікування не можливо підвищити без його удосконалення, так як патоморфоз туберкульозу представляє зростання кількості МБТ, резистентних до основних АМБП. У літературі поки що немає достатньої кількості наукових даних із високим рівнем доказовості, котрі б однозначно регламентували оптимальний склад та тривалість АМБТ, тому усі дослідження щодо пошуку оптимальних режимів АМБТ для різних категорій хворих є дуже актуальними.

Тому, розроблений у дисертаційній роботі підхід - не просто запропонувати удосконалені режими АМБТ, а розробити чіткий покроковий алгоритм їх використання, який враховує вирішення програмних прогалин та враховувати перед початком лікування факторів ризику його неефективності, що є новим підходом та дасть можливість вирішити актуальну проблему у фтизіатрії - удосконалити антимікобактеріальну терапію хворих на мультирезистентний туберкульоз легень з новими та раніше лікованими випадками захворювання шляхом побудови покрокових алгоритмів диференційованого призначення різних її режимів.

Наукова новизна отриманих результатів

Отримано нові наукові дані, що первинна резистентність серед хворих на мультирезистентний туберкульоз до аміноглікозидів, поліпептидів або фторхінолонів є значною (до 20 %), яка з року в рік зростає.

Доповнені та вперше систематизовані наукові дані щодо основних факторів ризику неефективного лікування, котрі необхідно враховувати для визначення прогнозу щодо вилікування та показань для призначення

паліативного лікування.

Отримано нові наукові дані, що на ефективність лікування у першу чергу впливає анамнез попереднього лікування (раніше лікований антимікобактеріальними препаратами II ряду або ні) та прихильність до нього.

Доведено, що удосконалення лікування можливе за рахунок ступінчастого використання різних антимікобактеріальних препаратів, підбору правильних їх комбінацій, скорочення тривалості інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії та додавання до основного переліку - перепрофільованих антимікобактеріальних препаратів (лінезолід, клофазимін).

Вперше розроблені покрокові алгоритми призначення різних удосконалених режимів антимікобактеріальної терапії, котрі передбачають спочатку встановлення прогнозу щодо вилікування, а потім – диференційоване призначення цих режимів, основаних на даних їх ефективності, економічної доцільності та безпечності.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Робота виконана в рамках науково-дослідних робіт Державної Установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України»: «Вивчити причини та частоту розвитку мультирезистентного туберкульозу легень у хворих з новими, хронічними випадками і рецидивами захворювання та розробити ефективні схеми лікування» (№ держреєстрації 0110U001207); «Розробити ефективні стандартні та індивідуалізовані режими хіміотерапії для лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень» (№ держреєстрації 0113U000261), «Розробити короткострокові схеми лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз» (№ державної реєстрації 0116U000185).

Практичне значення результатів дослідження

Проведені ретроспективні когортні дослідження мають велике значення саме зараз, коли Україна стоїть на порозі отримання нових

антимікобактеріальних препаратів: Результати ретроспективних когортних досліджень обґрунтовують потребу у нових препаратах (бедаквілін, деламанід) для хворих на МРТБ та РРТБ: призначення нових препаратів потребують не тільки хворі на пре- та розширену резистентність, а і випадки мультирезистентного туберкульозу, ліковані раніше антимікобактеріальними препаратами 2-го ряду.

Розроблені покрокові алгоритми призначення різних удосконалених режимів антимікобактеріальної терапії, основані, по-перше, на визначенні прогнозу щодовилікування, що дозволяє визначити чіткі покази до призначення антимікобактеріальної терапії або паліативного лікування. По-друге, у алгоритмі визначена чітка послідовність дій та показання щодо призначення різних за складом, тривалістю та формами введення (у вигляді ступінчастої терапії) удосконалених режимів, основаних на вивченій доцільності включення препаратів різних груп.

Розробка удосконалених режимів дозволила збільшити до 5 % закупівлю антимікобактеріальний препаратів з внутрішньовенною формою введення; розраховувати закупівлю лінезоліду на увесь період лікування (член Робочої групи МОЗ з питань внесення змін до Методики розрахунку потреби в протитуберкульозних препаратах, Наказ МОЗ № 876 від 19.08.2016); увести до переліку лікарських засобів, що використовуються для лікування туберкульозу, лінезоліду та клофазиміну та виключити кларитроміцин (Член Робочої групи МОЗ з питань підготовки пропозицій до номенклатури медикаментів, тестів та витратних матеріалів для діагностики туберкульозу, Наказ МОЗ № 238 від 24.03.2016); впроваджувати у повсякденній практиці режими із використанням лінезоліду (Член Робочої групи МОЗ з перегляду Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз», Наказ МОЗ № 167 від 20.02.2017).

Удосконалений скорочений режим має міжнародне визнання: за результатами даної роботи Україна з 2017 року звітує до Всесвітньої організації

охорони здоров'я щодо застосування скорочених режимів та їх ефективності.

Обґрунтованість та достовірність наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації

Положення, висновки та практичні рекомендації, що наведені в роботі, є обґрунтованими та достовірними, загалом включали 1038 хворих на МРТБ. Проведений як ретроспективний аналіз, так і проспективні дослідження, що підвищує цінність отриманих результатів.

Усі положення та висновки логічно та вірогідно впливають із статистично оброблених даних та віддзеркалюють суть проведеної роботи.

Структура та зміст дисертації

Дисертаційна робота має класичну структуру, дослідження проведені за сучасним дизайном. Дисертація обсягом 360 сторінок, ілюстрована 66 таблицями, 17 рисунками, 8 клінічними випадками, складається із вступу, огляду літератури матеріалів та методів дослідження, семи розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, який нараховує 513 найменувань (із них 271 - іноземних).

«Вступ» написаний за встановленою для дисертацій формою і дозволяє зрозуміти актуальність вибраного напрямку досліджень. Задачі, поставлені автором, адекватні і спрямовані на вирішення важливої для фтизіатрії проблеми – удосконалення антимікобактеріальної терапії хворих на мультирезистентний туберкульоз легень з новими та раніше лікованими випадками захворювання шляхом побудови покрокових алгоритмів диференційованого призначення різних її режимів.

В огляді літератури розкриваються питання щодо епідеміології, існуючих принципів діагностики та лікування, факторів ризику розвитку резистентності та неефективного лікування - у хворих на мультирезистентний та із розширеною резистентністю туберкульоз, а також визначені напрямки, що вивчені на даний

час недостатньо чи є дискутабельними.

У розділі 2 наведено клінічну характеристику хворих, методики їх обстеження. У підрозділі щодо лікування описані як загальні принципи, так і удосконалення, розроблене автором. Багато у ваги приділяється безпечності лікування, принципам моніторингу та ведення побічних реакцій. Наведені критерії оцінки ефективності на момент завершення інтенсивної фази та основного курсу лікування, а також оцінена кількість рецидивів у хворих груп порівняння удосконалених режимів.

У розділі 3 детально вивчена структура мультирезистентного або туберкульозу легень із розширеною резистентністю за формою та профілем медикаментозної резистентності до антимікобактеріальних препаратів I та II ряду, у котрому доведено, що досвід попереднього, як правило неефективного використання АМБТ у минулому призводить до розширення профілю резистентності МБТ, що у найближчому майбутньому може призвести до втрати основних АМБП для більшості хворих та необхідності застосування більшості з них нових АМБП.

У 4 розділі детально висвітлено прогнозування груп ризику щодо виникнення різних форм хіміорезистентного туберкульозу. Окремо визначені та проаналізовані групи ризику щодо виникнення пре- та розширеної резистентності МБТ.

У розділі 5 наведено результати лікування хворих на мультирезистентний та туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ, вплив на ефективність різних несприятливих факторів. Встановлений перелік несприятливих факторів, що значимо знижують ефективність лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз та встановлений «клінічний портрет» хворих, що можуть мати невдачу лікування. Представлена ефективність лікування у різних груп хворих: із різним профілем резистентності, із різним досвідом використання АМБП, із різним ступенем прихильності до лікування.

У розділі 6 представлено обґрунтування оптимального складу антимікобактеріальної терапії для хворих на мультирезистентний або

туберкульоз із розширеною резистентністю відповідно до оцінки ефективності, переносимості та вартості-ефективності основних АМБП 2 ряду та резервних (перепрофільованих) ліків.

У розділі 7, описано удосконалення лікування хворих на мультирезистентний або туберкульоз легень із розширеною резистентністю, основане у першу чергу на ступінчастій терапії різними АМБП та їх комбінаціями, скороченням інтенсивної фази АМБТ, широким введенням перепрофільованих ліків (лінезолід, клофазимін) до складу антимікобактеріальної терапії. Як наслідок, розроблені комплексні алгоритми використання удосконалених режимів антимікобактеріальної терапії у хворих на мультирезистентний або туберкульоз із розширеною резистентністю.

У аналізі та обговоренні результатів дослідження представлено зіставлення отриманих результатів роботи з даними літератури, зі вказанням щодо вирішення у роботі частини тих дискусійних питань, що існують зараз у проблемі МРТБ.

Висновки дисертації та практичні рекомендації відповідають завданням роботи, відображають результати, обґрунтовані, містять важливі положення як для практики, так і мають перспективні напрямки щодо подальших наукових досліджень.

Повнота викладу основних положень в опублікованих працях

За матеріалами дисертації опубліковано 39 наукових праць, з них 26 статей (у тому числі 19 – у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 5 – у міжнародних виданнях, які входять до міжнародних наукометричних баз даних Index Copernicus, Google Scholar, Web of Science, Scopus, Global Impact Factor, International Scientific Indexing) та 13 тез доповідей в матеріалах вітчизняних та зарубіжних конгресів та науково-практичних конференцій. Всі розділи дисертаційної роботи в повному обсязі знайшли відображення в авторефераті та друкованих працях.

Основні положення дисертації доповідались і обговорювались на науково-практичній конференції «Актуальні питання діагностики та лікування

мультирезистентного туберкульозу» (м. Київ, 2011), «Всеукраїнській науково-практичній конференції з питань протидії та контролю над захворюванням на туберкульоз в Україні» (м. Київ, 2011), Науково-практичній конференції «Актуальні питання виявлення, діагностики та лікування туберкульозу в сучасних умовах, присвячена Всесвітньому Дню боротьби з туберкульозом» (м. Київ, 2012), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання діагностики та лікування мультирезистентного туберкульозу, міжнародні підходи та національний досвід» (м. Київ, 2012), Європейському респіраторному конгресі 2013 (м. Барселона, 2013), V з'їзді фтизіатрів і пульмонологів України (м. Київ, 2013), 45-й всесвітній конференції Союзу боротьби з легeneвими захворюваннями (м. Барселона, 2014), Науково-практичній конференції: «Актуальні питання ведення хворих на мультирезистентний туберкульоз на стаціонарному та амбулаторному етапах, міжнародні підходи та національний досвід» (м. Київ, 2015), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Хірургічне лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень» (м. Дніпропетровськ, 2015), Науково-практичній конференції «Актуальні питання торакальної хірургії (другі Горovenківські читання), присвячена до 101-річчя з дня народження професора Горovenка Г. Г.» (м. Київ, 2015), Європейському респіраторному конгресі 2015 (м. Амстердам, 2015), Науково-практичній конференції «Актуальні питання ведення хворих на хіміорезистентний туберкульоз на стаціонарному та амбулаторному етапах» (м. Київ, 2016), Вебінарі «Організаційні питання реєстрації та ведення побічних реакцій на усіх етапах надання медичної допомоги (стаціонарний, амбулаторний)» (м. Київ, 2016), Європейському респіраторному конгресі 2016 (м. Лондон, 2016), 7-й європейській конференції Союзу боротьби з легeneвими захворюваннями (м. Братислава, 2016), Науково-практичній конференції «Актуальні питання ведення хворих на хіміорезистентний туберкульоз на стаціонарному та амбулаторному етапах» (м. Київ, 2017), Європейському респіраторному конгресі 2017 (м. Мілан, 2017), 48-й всесвітній конференції Союзу боротьби з легeneвими захворюваннями (м.

Гвадалахара, 2017).

Рекомендації щодо використання результатів дисертації у практиці

Результати дисертаційної роботи можуть бути впроваджені в практичну діяльність усіх протитуберкульозних закладів, як на стаціонарному, так і амбулаторному етапах лікування. Матеріали дисертації можуть бути використані у процесі навчання студентів, лікарів-інтернів та лікарів-фтизіатрів на кафедрах фтизіатрії і пульмонології.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення

Дисертаційна робота побудована згідно встановлених вимог. Суттєвих зауважень щодо змісту та оформлення немає. По тексту зустрічаються поодинокі стилістичні неточності. У тексті основних розділів переважають таблиці, які можна було б замінити на графічні зображення. Усі ці зауваження не є суттєвими, не впливають на суть та значимість роботи.

В порядку дискусії автору пропонуються запитання:

1. За останніми рекомендаціями ВООЗ, для рутинної практики рекомендований єдиний скорочений режим - 9-ти місячний на основі клофазиміну. Яке місце у практиці він може займати, порівняно із режимами, що запропоновані у Вашому дисертаційному дослідженні?

2. За Вашими даними, одна із основних проблем невисокої ефективності - низька прихильність хворих до лікування, що призводить до великої кількості перерваного лікування. Ви пропонуєте підвищувати прихильність за рахунок покращання знань про туберкульоз та психологічної підтримки. Цього достатньо, чи потрібно залучати інші заходи формування прихильності (наприклад, харчові набори та ін.)?

Указані дискусійні питання не впливають на загальну цінність отриманих результатів та висновків, що дозволяє дати позитивну оцінку дисертаційному дослідженню.

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Литвиненко Н. А. «Антимікобактеріальна терапія хворих на мультирезистентний туберкульоз легень з новими та раніше лікованими випадками захворювання» є завершеною роботою, яка містить в собі нове рішення актуальної, важливої для сучасної фтизіатрії проблеми – удосконалити антимікобактеріальну терапію хворих на мультирезистентний туберкульоз легень з новими та раніше лікованими випадками захворювання шляхом побудови покрокових алгоритмів диференційованого призначення різних її режимів, що дозволило підвищити ефективність лікування та довести економічну доцільність ступінчастої терапії при правильному її використанні.

Результати дисертації мають суттєве науково-практичне значення. Матеріали дисертації широко апробовані та опубліковані в наукових виданнях.

Основні висновки, положення та рекомендації логічно витікають з отриманих результатів, науково обґрунтовані і чітко сформульовані. Достовірність підтверджена коректною статистичною обробкою.

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

За актуальністю, обсягом проведених досліджень, їх науковою новизною та практичним значенням дисертація Литвиненко Наталії Анатоліївни відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженою постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р., а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.26 – фтизіатрія.

Офіційний опонент,
професор кафедри
фтизіатрії та пульмонології
Національного медичного університету
ім. О. О. Богомольця
доктор медичних наук, професор

Р. Г. Процюк