

Вихідний лист

ВІДГУК

офіційного опонента

доктора медичних наук, доцента Бутова Дмитра Олександровича на дисертаційну роботу Литвиненко Наталії Анатоліївни «Антимікобактеріальна терапія хворих на мультирезистентний туберкульоз 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.

Незважаючи на значні успіхи, досягнуті в боротьбі з туберкульозом, проблема цієї інфекційної та соціальної хвороби зберігає свою актуальність. Впровадження нових міжнародних рекомендацій дозволило значно скоротити терміни і підвищити ефективність лікування, збільшити результативність мікробіологічної діагностики та вдосконалити облік хворих на туберкульоз.

Разом з тим, необхідно відмітити, що продовжуються реєструватися мультирезистентний туберкульоз (МРТБ), а в останні роки відзначається зростання цього показника не тільки в Україні але у світі.

Не дивлячись на тривале існування протитуберкульозної служби в Україні, доступність сучасних методів діагностики та великої кількості антимікобактеріальних препаратів (АМБП) залишається низька ефективність лікування хворих на специфічне захворювання, особливо МРТБ та туберкульоз з розширеною резистентністю (РРТБ).

Раніше вважалось, що причиною такого стану речей є недостатньо ефективні курси АМБТ, що потребують постійного удосконалення. Так, це одна із головних причин низьких показників ефективності лікування, але на жаль не єдина.

На даний час усе більше піднімається питання щодо вивчення предикторів неефективного лікування хворих на туберкульоз, та систематизованого аналізу щодо їх врахування для планування подальшої тактики ведення хворих та впровадження програмних питань щодо зменшення впливу таких чинників.

Окрім того, на даний час міжнародні експерти говорять про те, що потрібно активізувати зусилля світової наукової спільноти щодо проведення

якомога більшої кількості операційних досліджень, щодо визначення патоморфозу туберкульозного процесу та основних трендів щодо перебігу даного захворювання.

Наукові дослідження щодо складу та тривалості режимів АМБТ також проводяться у обмеженій кількості, що не дає можливості накопичити світові дані щодо адекватного складу та тривалості режимів АМБТ.

Усі ці питання піднімаються та вирішуються у даній роботі, котра вивчає не просто ефективність різних режимів АМБТ для хворих на МРТБ та РРТБ, а і доводить необхідність врахування прогнозу щодо вилікування перед початком лікування, та призначення різних удосконалених режимів АМБТ, що загалом об'єднуються у покрокових алгоритмах лікування хворих на МРТБ та РРТБ.

Саме цим питанням присвячено дану дисертаційну роботу, що власне і обумовлює її своєчасність.

У зв'язку із вище викладеним, дисертаційна робота Литвиненко Наталії Анатоліївни, яка присвячена проблемі підвищення ефективності лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз шляхом розробки оптимальних схем антимікобактеріальної терапії під час проведення її інтенсивної та підтримуючої фаз, що відрізняються складом, кількістю, способом введення та тривалістю застосування протитуберкульозних препаратів.

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

Робота виконана в рамках фрагментів науково-дослідних робіт ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН 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, які виконувались в рамках «Загальнодержавної цільової соціальної програми протидії захворювання на туберкульоз на 2011-

2016 роки».

Новизна дослідження та одержаних результатів.

Отримано нові наукові дані, що рівні первинної резистентності серед хворих на мультирезистентний туберкульоз до аміноглікозидів, поліпептидів або фторхінолонів є значною та з року в рік зростає, що потребує зміни підходів до формування антимікобактеріальної терапії.

Доповнені та вперше систематизовані наукові дані щодо основних факторів щодо - розширення резистентності МБТ або неефективного лікування, котрі необхідно враховувати для визначення прогнозу щодо вилікування та показань для призначення паліативного лікування.

Отримано нові наукові дані, що результати лікування на кінець основного курсу антимікобактеріальної терапії у хворих із однаковим профілем резистентності різні залежно від анамнезу попереднього лікування (раніше лікований антимікобактеріальними препаратами II ряду або ні) та прихильності до нього.

Вперше проведена комплексна оцінка вартості-ефективності та переносимості антимікобактеріальних препаратів різних груп, у тому числі – їх ступінчастого застосування, на основі отриманих результатів створений покрокові алгоритми використання різних удосконалених режимів лікування для хворих на мультирезистентний та із розширеною резистентністю туберкульоз.

Стислий зміст та побудова дисертації.

В дисертаційному дослідженні автор поставив **мету** - удосконалити антимікобактеріальну терапію хворих на мультирезистентний туберкульоз легень з новими та раніше лікованими випадками захворювання шляхом побудови покрокових алгоритмів диференційованого призначення різних її режимів. З цієї мети логічно випливають 11 задач дослідження, всі з яких реалізовані.

Дисертація обсягом 360 сторінок, ілюстрована 66 таблицями, 17 малюнками, має 2 додатки. Складається із вступу, огляду літератури, семи розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів, висновків,

практичних рекомендацій та списку використаних джерел, який нараховує 513 найменувань.

У *Переліку умовних позначень, символів, одиниць, скорочень і термінів* подані ті скорочення, які зустрічатимуться в тексті.

У *Вступі* викладена актуальність, зв'язок з науковими програмами, мета і задачі дослідження, об'єкт, предмет і методи дослідження, наукова новизна, обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій, наукове і практичне значення, особистий внесок здобувача, апробація результатів дослідження, кількість опублікованих робіт.

Розділ 1 «Огляд літератури та вибір напрямків дослідження» включає 7 підрозділів. Детально описано патоморфоз та епідеміологічну ситуацію щодо поширення мультирезистентного туберкульозу та туберкульозу із розширеною резистентністю мікобактерій туберкульозу (МБТ) до протитуберкульозних препаратів у світі та Україні, основні сучасні методики діагностики та лікування хворих на МРТБ та РРТБ у світі та в Україні, прогнозування розвинення резистентності МБТ та неефективного лікування у хворих на МРТБ, останні підходи щодо лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз, у тому числі - за рекомендаціями ВООЗ, що відповідає предмету та об'єкту дослідження.

Огляд літератури в цілому написаний достатньо чітко. В ньому віддзеркалені проблеми, з яких випливає дисертаційна робота, а також доводить, що дисертант вміє аналізувати літературу.

Розділ 2 «Клінічна характеристика обстежених хворих, матеріали та методи дослідження, оцінка результатів лікування» містить 7 підрозділів. Підрозділ «Клінічна характеристика дослідження та групи хворих» описує кількість хворих, та детальний розподіл між групами порівняння. Доказовість отриманих результатів базується на тому, що дизайн дослідження включав 2 види досліджень - ретроспективні когортні та проспективні обсерваційні дослідження. Такий дизайн дозволяє завдяки ретроспективним дослідженням визначити основні напрямки дослідження, сформувати цільові групи для

проведення подальших проспективних досліджень. Методи дослідження сучасні й відповідали меті та поставленим задачам.

Методика лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз та із розширеною резистентністю МБТ описує особливості удосконалення лікування для хворих груп порівняння, та принципи ступінчастої терапії, що є основою удосконалення розроблених режимів. Окрім того, у даному підрозділі описано види побічних реакцій (ПР), які можуть виникати на АМБТ, та надана сучасна класифікація та ступені тяжкості різних видів ПР, відповідно до міжнародних рекомендацій. Також описані сучасні ключові принципи АМБТ, що використовувались для складання режимів АМБТ, дози АМБП та принципи удосконалення АМБТ.

Дисертаційне дослідження проведене на достатній кількості спостережень – 1038 хворих. Хворим, що увійшли у дослідження, розпочинали лікування з 2006 по 2015 роки на базі 2 терапевтичного відділення ДУ “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України” та на базі стаціонару МРТБ КЗ “Дніпропетровський протитуберкульозний диспансер» Дніпропетровської обласної ради» Ретроспективні дослідження проведені на усьому масиві хворих (1038), проспективні дослідження «випадок-контроль», у котрих застосовували різні за складом, тривалістю та способом введення АМБП – серед 504 хворих. Результат лікування оцінювався на момент завершення інтенсивної фази (ІФ) та основний курс (ОК) АМБТ, а також вивчалися рецидиви протягом року після успішно завершеного лікування.

Розділ 3 «Структура мультирезистентного або туберкульозу легень із розширеною резистентністю МБТ за формою та профілем медикаментозної резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів I та II ряду згідно випадку захворювання» був описаний за результатами лікування 1038 хворих. Ці дані є важливою складовою для оцінки щодо планування наступної тактики лікування для хворих на МРТБ та РРТБ.

Якщо оцінювати окремо резистентність до фторхінолонів, встановлено, що вона є вищою для хворих із випадків невдач лікування. Резистентність до

ін'єкційних АМБП реєструвалася з однаковою частотою між хворими із різних випадків. Це говорить про те, що резистентність до фторхінолонів розвивається швидко у разі неефективного їх використання протягом попередніх курсів АМБТ. Тобто, у разі неефективності АМБТ із включенням фторхінолонів та без нових АМБТ, не потрібно чекати встановлення «невдачі лікування» на 8-му міс АМБТ, а потрібно змінювати режим АМБТ протягом перших місяців неефективного лікування. Такі висновки підтверджуються аналізом тенденції частоти визначення резистентності до фторхінолонів та РРТБ серед хворих на нові випадки, за 2006-2014 роки включно: зареєстровано зростання частоти встановлення резистентності до фторхінолонів за період з 2006 по 2014 роки.

За рекомендаціями ВООЗ, 9-ти місячний скорочений режим призначається хворим, що не мають резистентності до піразинаміду та етамбутолу (тобто профіль резистентності Рез I (HR). За результатами даної роботи отримано, що такий профіль резистентності зустрічається максимум у 3 % випадків, не лікованих раніше АМБП II ряду. Тобто, для країн, що мають високий рівень резистентності до основних АМБП I та II ряду, скорочений режим, рекомендований ВООЗ, не є підходящим. Це свідчить про необхідність пошуку інших, удосконалених скорочених режимів АМБТ для таких хворих, що і стало однією із задач даної наукової роботи.

Розділ 4 «Групи ризику щодо виникнення різних форм хіміорезистентного туберкульозу» доводить, що визначення тактики лікування, вибору режиму АМБТ повинно ґрунтуватись на декількох чинниках, з метою попередження поширення резистентності МБТ: анамнез використання у минулому АМБТ II ряду, зокрема - фторхінолонів та ін'єкційних АМБП; інформація щодо РРТБ контакту; поширеність туберкульозних змін у легенях та масивне бактеріовиділення (що є одними із основних ознак курабельності туберкульозного процесу); погана прихильність до лікування.

Визначення чітких факторів ризику потрібно для вивчення у подальшому ефективності лікування окремо у хворих із різним профілем резистентності та досвідом використання АМБП у минулому.

Розділ 5 «Результати лікування хворих на мультирезистентний та туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ, вплив на ефективність лікування різних несприятливих факторів». Встановлено, що несприятливі фактори, що значимо знижують ефективність лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз, практично співпадають із несприятливими факторами щодо виникнення несприятливих варіантів резистентності.

Прогноз щодовилікування, як і прогноз розвинення пре-РРТБ та РРТБ, повинен ґрунтуватись на декількох чинниках, з метою призначення індивідуалізованої тактики для кожного хворого.

На основі визначення цих факторів ризику, далі було проведено більш деталізований аналіз щодо ефективності лікування у хворих на мультирезистентний туберкульоз або туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ на кінець інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії, так як саме протягом ІФ АМБТ повинна відбутися конверсія мокроти за культурою. Якщо цього не відбувається, реєструється «невдача лікування». Було встановлено, що у разі використання режимів АМБТ без удосконалення, ефективність лікування хворих на РРТБ значно гірша, порівняно із МРТБ, що стало основним чинником до розробки удосконалених режимів АМБТ окремо у хворих на МРТБ або РРТБ.

Розділ 6 «Обґрунтування оптимального складу антимікобактеріальної терапії для хворих на мультирезистентний або туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ» включає дослідження, коли хворим груп порівняння призначався однаковий режим АМБТ, тільки додавався той АМБП, вплив котрого вивчався.

Детально проаналізовано ефективність включення до режиму АМБТ АМБП різних груп. Зокрема для хворих на МРТБ доведено, що додавання до режиму АМБТ серед АМБП препаратів із бактеріостатичною дією є доречним. Мова йде про тіоаміди та циклосерин, що доведено також показником вартості-ефективності. ПАСК у формі випуску для перорального використання не підвищує ефективність у разі його додаткового призначення.

Для хворих на РРТБ, додаткове призначення лінезоліду підвищило результати лікування та показник вартості-ефективності, як і додавання високих доз ізоніазиду та клофазиміну. Недоречним для використання виявився кларитроміцин, так як підвищення ефективності не було отримано у разі його додаткового призначення, а призвело до погіршення профілю безпечності.

Таким чином, із АМБП 2 ряду та резервних, у режими АМБТ доречно включати тіоаміди, циклосерин, лінезолід, високі дози ізоніазиду та клофазимін. Фторхінолони більш пізнього покоління доречно включати у разі наявної резистентності до фторхінолонів більш нижчого покоління (офлоксацину).

Розділ 7 «Удосконалення лікування хворих на мультирезистентний або туберкульоз легень із розширеною резистентністю» ґрунтується на результатах, отриманих у попередніх розділах. Ці результати стали підґрунтям для розробки удосконалених режимів АМБТ для хворих на РРТБ, які ґрунтуються на ступінчастій терапії декількома з них. Для хворих на МРТБ були розроблені 2 режими удосконаленої АМБП, ґрунтовані на ступінчастій терапії, один із них - зі скороченою ІФ АМБТ. На основі попередніх досліджень факторів ризику неефективного лікування, розроблений комплексний алгоритм ведення хворих на МРТБ, що включає використання саме цих режимів ступінчастої АМБП. Рекомендується призначати у першу чергу скорочений режим АМБТ, у разі його непереносимості (у першу чергу мова йде про лінезолід, що є ключовим АМБП у складі такого режиму) - режим АМБП стандартної тривалості, але також ґрунтований на ступінчастій терапії левофлоксацином, етамбутолом та ПАСКом.

Для хворих на РРТБ, запропоновано 2 удосконалених режими АМБТ. Перший - ґрунтований на ступінчастій терапії лінезолідом, як одним із основних АМБП для лікування РРТБ, так як фторхінолони втрачають актуальність для таких хворих. У разі неможливості його використання розроблений режим на основі клофазиміну (вже без ступінчастої терапії), котрий потрібно призначати у разі неможливості використання лінезоліду. Як і у випадку МРТБ, призначення лікування розпочинається із визначення попередньо прогнозу щодовилікування. Тільки у разі позитивного прогнозу, відбувається вибір того чи іншого

удосконаленого режиму АМБТ.

“Аналіз та обговорення результатів” проведено узагальнення отриманих результатів дослідження. Узагальнення результатів дозволяє краще обґрунтувати отримані висновки.

“Висновки” (всього 11) впливають із поставлених задач та мети дослідження. Вони достатньо підкріплені цифровим матеріалом.

“Практичні рекомендації” (всього 5) відповідають результатам проведеного дослідження.

“Список використаних джерел” включає найменування кирилицею і латиницею. Більшість літератури опублікована в останні 10 років.

Оцінка ілюстративного матеріалу. Дисертація достатньо ілюстрована інформативними таблицями та рисунками. Весь використаний ілюстративний матеріал дозволяє краще зрозуміти суть дисертаційної роботи.

Практичне значення отриманих результатів.

У роботі зроблений акцент на патоморфоз туберкульозної інфекції - збільшення з року в рік резистентності до фторхінолонів, що потребує зміни підходів у формуванні режимів АМБТ у майбутньому та є обґрунтуванням необхідності введення у майбутньому для таких хворих нових АМБП - бедаквіліну та деламаніду.

Розроблені удосконалені та економічно обґрунтовані режими АМБТ, котрі для хворих на МРТБ ґрунтуються на введенні у режим для МРТБ лінезоліду, ступінчастій терапії деякими АМБТ (один із таких режимів навіть пропонує скорочення інтенсивної фази АМБТ на 3 місяці), для хворих на РРТБ – як ступінчасту терапію лінезолідом (у складі режиму АМБТ стандартної тривалості), так і альтернативу даному режиму – схему АМБТ на основі клофазиміну.

Результати дослідження впроваджені достатньо.

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

Наукові положення, висновки, практичні рекомендації, сформульовані автором, є обґрунтованими і достовірними. Дисертаційна робота виконана на

сучасному науково-методичному рівні й ґрунтується на достатньому клінічному матеріалі, який дозволяє проводити статистичну обробку й отримання вірогідних результатів. Методи досліджень, які застосовані у роботі, є стандартними, інформативними й адекватними щодо поставленої мети та завдань.

Наукові положення, висновки і рекомендації, що сформульовані у дисертації науково обґрунтовані й логічно впливають з результатів досліджень.

У дисертації не використані матеріали і висновки кандидатської дисертації здобувача.

Повнота викладу матеріалів в опублікованих працях

За темою дисертації опубліковано 26 наукових праць, із них 23 – у фахових виданнях (3 із них – іноземні), опубліковано 11 тез доповідей в матеріалах науково-практичних конференцій та з'їздів (7 із них – на всесвітніх або європейських міжнародних англomовних форумах), отримано 2 патенти на корисні моделі.

Зазначені публікації розкривають основний зміст рецензованої дисертації.

Апробація матеріалів дисертації проводилася на 13 наукових та науково-практичних форумах, 9 із них – на міжнародних (всесвітніх та європейських) конгресах та конференціях.

Зауваження, побажання і запитання. Принципових зауважень до тексту і результатів дисертаційного дослідження та автореферату немає. Недоліки дисертації, що стосувалися змісту, редагування задач, висновків і практичних рекомендацій, стилістичних та граматичних помилок були виправлені дисертантом на етапі рецензування роботи. Крім того, дисертант дуже багато привів клінічних випадків у дисертації (8 клінічні приклади), що дуже збільшило її обсяг. Зауваження не носять принципового характеру і, у цілому, не впливають на якість проведеного наукового дослідження. У ході аналізу наукового дослідження виникли окремі питання, що є цікавими для дискусії:

1. У Вашому дослідженні алгоритм передбачає ранню діагностику резистентності до рифампіцину. Яке місце Ви бачите для іншого молекулярно-генетичного обстеження (метод лінійного зонд-аналізу), у алгоритмі ведення

хворих на туберкульоз, та чи проводили ви таке обстеження для хворих, що увійшли у дослідження?

2. Яке лікування може бути запропоновано хворим, котрим не можна призначити 4 ефективних антимікобактеріальних препарати, маючи у резерві тільки препарати 1 та 2-го ряду, а також перепрофільовані ліки (лінезолід, клофазимін), тому що тільки вони на даний час доступні в Україні?

3. На Вашу думку, яка повинна бути оптимальна тривалість використання ін'єкційних антимікобактеріальних препаратів, так як за Вашими даними запропоновано декілька варіантів (скорочена до 5-ти місяців та стандартна тривалість - 8 місяців)?

Вказані питання не впливають на цінність отриманих результатів та висновків дослідження, що дозволяє дати позитивну оцінку даній науково-практичній роботі.

Рекомендації щодо використання результатів дисертації у практиці.

Результати дисертації можуть використовуватися у всіх протитуберкульозних закладах адміністративних територій України, а також у матеріалах навчання студентів, лікарів-інтернів та лікарів-фтизіатрів на кафедрах фтизіатрії і пульмонології.

Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам

На основі вивчення дисертаційної роботи Литвиненко Наталії Анатоліївни «Антимікобактеріальна терапія хворих на мультирезистентний туберкульоз легень з новими та раніше лікованими випадками захворювання», та праць, опублікованих за темою дисертації, можна зробити такий висновок.

Результати проведених здобувачем досліджень і зміст дисертації відповідають спеціальності 14.01.26 – фтизіатрія та профілю спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01.

Зазначена дисертація є завершеною кваліфікаційною науковою працею, оформленою відповідно до вимог Міністерства освіти і науки України.

Автором отримані нові науково обґрунтовані результати, які у сукупності розв'язують конкретну наукову проблему – удосконалити антимікобактеріальну

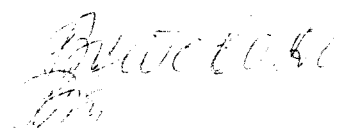
терапію хворих на мультирезистентний туберкульоз легень з новими та раніше лікованими випадками захворювання шляхом побудови покрокових алгоритмів диференційованого призначення різних її режимів, що має істотне значення для фтизіатричної галузі науки і практики.

Матеріали дисертації впроваджені в практику достатньо.

Таким чином, за свою актуальністю, науковою новизною, обсягом виконаного дослідження та практичним значенням одержаних результатів 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 присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.26 – фтизіатрія.

Офіційний опонент –

Професор кафедри фтизіатрії
та пульмонології,
Харківського національного медичного
університету,
доктор медичних наук, доцент



Д. О. Бутов