

Вх N 75 ср від 18.05.16р.

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора В. П. Мельника на дисертаційну роботу Варицької Ганни Олександрівни на тему: «Ефективність скороченого курсу антимікобактеріальної терапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень», 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 хіміорезистентних форм даного захворювання. В Україні кількість хворих на мультирезистентний туберкульоз легень (МРТБЛ) серед нових випадків становить близько 25 %, серед повторно лікованих осіб – більше 60 %. За різними даними, ефективність лікування хворих на МРТБЛ у світі у середньому становить 52 %, а в Україні цей показник складає 46 % випадків в когорті 2014 р., але при цьому показник «перерваного лікування» складає близько 20 %.

Зважаючи на таку епідеміологічну ситуацію, велике значення для покращення результатів лікування відповідних категорій пацієнтів має зменшення кількості випадків перерваного лікування, а вивчення його чинників є вкрай важливим для виділення ризикових контингентів хворих на МРТБЛ.

Таким чином, на сьогодні нагальним залишається питання стосовно вибору оптимальної тривалості застосування режимів антимікобактеріальної терапії (АМБТ), а також у якій кількості та комбінації антимікобактеріальні препарати (АМБП) повинні використовуватись?

Враховуючи обмежений досвід застосування резервних АМБП в терапії хворих на МРТБЛ, вибір ефективного режиму лікування та скорочення його тривалості відповідає найважливішим потребам фтизіатрії в умовах сучасної епідеміологічної ситуації в нашій країні.

У зв'язку з цим обрана тема наукової роботи є актуальною і значимою.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами

Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідних робіт Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України» «Розробити ефективні стандартні та індивідуалізовані режими хіміотерапії для лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень» (№ держреєстрації 0113U000261) та «Розробити короткострокові схеми лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз» (№ держреєстрації 0116U000185), які виконувались в рамках «Загальнодержавної цільової соціальної програми протидії захворювання на туберкульоз на 2011-2016 рр.».

Новизна дослідження та одержаних результатів

Автором доповнені дані про те, що обстеження за допомогою GeneXpert MTB/RIF усіх хворих на туберкульоз легень та своєчасне призначення їм АМБП II ряду дозволяє підвищити на 20,5 % частоту припинення бактеровиділення ($p < 0,05$). При цьому до 1 місяця від початку лікування бактеріовиділення припиняється в 2,4 рази, до 2-х місяців – в 1,5 рази та після 2-х місяців – в 1,3 рази частіше, ніж у разі обстеження пацієнтів лише за допомогою культурального методу ($p < 0,05$).

Отримано додаткові дані у відношенні того, що основною причиною неефективного лікування хворих на МРТБЛ (без розширеної резистентності) є «перерване лікування» (у 14,3 % хворих з новими випадками та у 18,8 % осіб з випадками повторного лікування), строком в середньому через $(263,9 \pm 22,3)$ днів серед хворих на нові випадки та $(232,2 \pm 18,8)$ днів серед пацієнтів з повторними випадками захворювання від початку лікування, що обґрунтовує доцільність зменшення тривалості лікування.

Встановлено, що ефективність лікування хворих з новими випадками МРТБЛ без резистентності до бактерицидних АМБП II ряду (фторхінолони, аміноглікозиди/поліпептиди) не залежить від профілю медикаментозної

резистентності (стійкість тільки до ізоніазиду та рифампіцину – 64,9 %, до АМБП I ряду – 55,0 %, АМБП I-II ряду – 67,6 % випадків) і досвіду застосування АМБП I ряду (58,0 % серед раніше лікованих та 63,5 % серед нелікованих хворих), при цьому «перерване лікування» визначено у 17,7 % серед нових випадків та 21,4 % серед раніше лікованих АМБП I ряду із терміном перерв у лікуванні в середньому через $(191,5 \pm 66,1)$ днів від початку лікування. Також встановлені несприятливі чинники виникнення результату «перерване лікування» (МРТБЛ із випадку «лікування після перерви», великі та множинні каверни), що стали ключовою ланкою у визначенні контингенту хворих, яким не варто призначати скорочений режим АМБТ.

Вперше доведено, що серед хворих на МРТБЛ, котрим застосовували 12-ти місячний удосконалений режим АМБТ порівняно з 20-ти місячним режимом, в інтенсивній фазі (ІФ) лікування бактеріовиділення припинилось загалом у 97,7 % проти 86,0 % хворих, зокрема протягом перших 3-х місяців лікування у 93,0 % проти 74,5 % хворих, а терміни припинення бактеріовиділення становили $(57,8 \pm 1,2)$ доби проти $(67,5 \pm 3,5)$ діб, відповідно ($p < 0,05$).

Вперше встановлено, що на кінець основного курсу (ОК) АМБТ застосування 12-ти місячного удосконаленого режиму АМБТ хворим на МРТБЛ дозволяє підвищити показник «ефективне лікування» з 69,8 % до 95,4 % та зменшити показник «перерване лікування» з 11,6 % до 2,3 % ($p < 0,05$) при майже однаковій частоті (69,8 % проти 58,2 %) розвитку побічних реакцій (ПР) та покращити у 1,5 рази показник вартості-ефективності.

Вперше розроблено алгоритм призначення 12-ти місячного удосконаленого режиму АМБТ, котрий полягає у ранньому визначенні резистентності до рифампіцину за допомогою молекулярно-генетичного методу, урахуванні даних тесту медикаментозної чутливості мікобактерій туберкульозу (МБТ) для визначення подальшої тактики ведення хворих.

Практичне значення результатів дослідження

Визначені контингенти хворих на МРТБЛ, яким слід застосовувати 12-ти місячний удосконалений режим АМБТ (нові випадки МРТБЛ; збережена чутливість до фторхінолонів та аміноглікозидів/поліпептидів; відсутність досвіду застосування АМБП II ряду більше 2-х місяців; ВІЛ інфіковані пацієнти, у яких рівень CD 4+ \geq 200 клітин/мкл.; відсутність великих та/або множинних каверн в легенях при рентгенологічному дослідженні), що дозволяє отримати у 1,5 рази кращий показник вартості-ефективності.

Запропонований 12-ти місячний удосконалений режим АМБТ дозволяє підвищити ефективність та забезпечити безперервність лікування без суттєвого погіршення його переносимості шляхом скорочення загальної тривалості лікування до 12-ти місяців за рахунок включення до режиму ще одного бактерицидного препарату лінезоліду та за умови ранньої діагностики хіміорезистентності та своєчасного призначення хворим з нею АМБП II ряду.

Основні результати роботи впроваджені в практичну діяльність відділення мультирезистентних форм туберкульозу та відділення хіміорезистентного туберкульозу Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України», легенево-туберкульозного відділення № 3 та 4 Комунального закладу «Дніпропетровський протитуберкульозний диспансер» Дніпропетровської обласної ради», відділення лікування мультирезистентного туберкульозу Комунального закладу «Павлоградський протитуберкульозний диспансер» Дніпропетровської обласної ради», відділення легеневого туберкульозу № 2 Комунального закладу «Нікопольський протитуберкульозний диспансер» Дніпропетровської обласної ради», легенево-туберкульозного відділення № 2, 3 та 4 Комунального закладу «Дніпропетровське обласне клінічне лікувально-профілактичне об'єднання «Фтизіатрія» Дніпропетровської обласної ради» відділення бактеріовиділювачів та відділення хіміорезистентного туберкульозу обласного Івано-Франківського фтизіо-пульмонологічного центру, в учбовий процес кафедри фтизіатрії і пульмонології Національної медичної академії

післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, диспансерного відділення Комунального закладу «Полтавський обласний клінічний протитуберкульозний диспансер», відділення легеневого туберкульозу для дорослих з хіміорезистентними формами Комунального закладу Київської обласної ради «Київський обласний протитуберкульозний диспансер», фтизіатричного відділення профілю РифТБ № 5 Комунальної установи Львівської обласної ради «Львівський регіональний фтизіопульмонологічний клінічний лікувально-діагностичний центр», відділення для хворих на туберкульоз з бактеріовиділенням (МБТ+), хіміорезистентний туберкульоз та туберкульоз з розширеною резистентністю Комунальної установи «Одеська обласна туберкульозна клінічна лікарня».

Зміст та побудова дисертації

Дисертаційна робота має класичну структуру та сучасний дизайн досліджень. Дисертація обсягом 192 сторінок, ілюстрована 33 таблицями, 16 рисунками, 3 клінічними випадками, складається із вступу, огляду літератури матеріалів та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, який нараховує 231 найменувань (50 вітчизняних та 181 іноземних).

«Вступ» написаний за встановленою для дисертацій формою і дозволяє отримати чітку уяву про невирішені та суперечливі питання щодо обстеження та тактики лікування хворих на нові випадки МРТБЛ. Задачі, що поставлені автором, адекватні меті роботи 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 мультирезистентний туберкульоз, низьку ефективність терапії цих хворих, причини, які не дозволяють повноцінно провести їх

лікування. За допомогою аналізу сучасних джерел літератури автор обґрунтовує необхідність проведення даного дослідження, при цьому не тільки констатує стан проблеми, але й чітко викладає недостатньо вивчені питання, які потім вирішуються при виконанні дисертаційного дослідження.

В розділі 2 розкрита клінічна характеристика хворих, методика їх обстеження, детально наведена методика лікування пацієнтів, що розроблена автором, за встановленими критеріями ефективності лікування, відображені методи статистичної обробки результатів дослідження.

В розділі 3 визначені контингенти хворих з групи високого ризику МРТБЛ з RIF+ за результатами GeneXpert MTB/RIF. Автор також наводить в ньому дані щодо визначення впливу терміну затримки діагностики мультирезистентності МБТ на ефективність лікування за динамікою припинення бактеріовиділення у хворих на МРТБЛ в ІФ їх лікування.

У 4 розділі детально обґрунтовано доцільність скорочення строків застосування режимів АМБТ у осіб з МРТБЛ. В ньому наведено дані щодо структури хворих на МРТБ за формою захворювання, профілем медикаментозної резистентності МБТ, чинники виникнення результату «перерване лікування», на підставі чого визначені контингенти хворих для призначення їм скороченого 12-ти місячного режиму лікування.

Удосконалення режиму АМБТ хворих на МРТБЛ наведено у розділі 5. У його підрозділах відображена ефективність ІФ АМБТ пацієнтів 5-ти місячної тривалості у порівнянні з її 8-ми місячною тривалістю та загалом ОК АМБТ тривалістю 12 місяців у порівнянні з його 20-ти місячною тривалістю.

У розділі 6 наведено дані щодо переносимості 12-ти місячного режиму АМБТ хворих на МРТБЛ, розраховано вартість-ефективність удосконаленого 12-ти місячного режиму АМБТ терапії пацієнтів з МРТБЛ. Також у розділі представлений алгоритм призначення удосконаленого режиму АМБТ, який полягає у: призначення хворим з позитивним результатом GeneXpert MTB+/RIF+ в ІФ лікування мінімум 6 ефективних АМБП бактерицидної

(лінезолід, левофлоксацин, канаміцин або капреоміцин) та бактеріостатичної дії (протіонамід, циклосерин або ПАСК і піразинамід).

Аналіз та обговорення результатів дослідження послідовно, логічно та грамотно відображає актуальність, мету, завдання, наукову новизну, найсуттєвіші результати й практичне значення роботи.

Висновки дисертації та практичні рекомендації відповідають завданням роботи, випливають з її матеріалів і результатів, чітко сформульовані, обґрунтовані, містять важливі науково-практичні положення.

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 контрольованому сучасному за дизайном дослідженні, яке включило 761 хворих на МРТБЛ, з яких 111 осіб обстежені у проспективному дослідженні.

Усі положення та висновки логічно та вірогідно випливають із статистично оброблених даних та віддзеркалюють суть проведеної роботи. Первинна документація оформлена згідно з існуючими вимогами, змістовна і повністю підтверджує отримані автором результати роботи.

Повнота викладу матеріалів в опублікованих працях і в авторефераті

За матеріалами дисертації опубліковано 17 наукових праць, з них 10 статей (у тому числі 5 – 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 7 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 XIX міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених, присвяченому пам'яті академіка Л. Я. Ковальчука (м. Тернопіль, 2015), Національній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ведення хворих на МРТБЛ на амбулаторному та стаціонарному етапах лікування» (м. Київ, 2016), XX міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 2016), IX конгресі Євро-Азійської респіраторної спільноти та VII конгресі пульмонологів Центральної Азії (м. Ташкент, 2016), Національній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ведення хворих на МРТБЛ на амбулаторному та стаціонарному етапах лікування» (м. Київ, 2017), конгресі Європейського Респіраторного Товариства (м. Мілан, 2017)

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення

Дисертаційна робота побудована згідно встановлених вимог. Суттєвих зауважень щодо змісту та оформлення немає. Трапляються окремі стилістичні та друкарські помилки. Запропоноване лікування хворих трактується в одному випадку, як «схема» лікування, в іншому – «режим». В тексті дисертації та автореферату бажано використовувати термін «успішне лікування» замість «ефективне лікування».

Позитивно оцінюючи дисертаційну роботу Варицької Ганни Олександрівни, слід відмітити, що вона викликає деякі дискусійні питання.

1. Яким чином можливе впровадження запропонованого Вами режиму лікування у практичну діяльність протитуберкульозної служби ?
2. Чим Ви можете пояснити високі показники припинення бактеріовиділення у хворих, які отримували 12-ти місячний режим лікування?
3. Якщо основний курс лікування скорочується до 12-ти місяців, то яким чином можна підтвердити епідеміологічне видужання та рентгенологічне благополуччя як критерійвилікування від туберкульозу?

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

Рекомендації щодо використання результатів дисертації у практиці

Результати дисертаційної роботи можуть бути впроваджені в практичну діяльність протитуберкульозних закладів з метою підвищення ефективності та безпечності лікування хворих на МРТБЛ. Матеріали дисертації можуть бути використані у процесі навчання студентів, лікарів-інтернів та лікарів-фтизіатрів на кафедрах фтизіатрії і пульмонології.

Відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Варицької Ганни Олександрівни «Ефективність скороченого курсу антимікобактеріальної терапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень» є завершеною роботою, що виконана під науковим керівництвом доктора медичних наук, професора Зайкова С. В., яка містить в собі нове рішення актуальної, важливої для сучасної фтизіатрії задачі – підвищення ефективності лікування хворих на нові випадки мультирезистентного туберкульозу легень шляхом застосування 12-ти місячного удосконаленого режиму антимікобактеріальної терапії, що дозволило підвищити результат «успішне лікування», зменшити показник «перерване лікування» при майже однаковій частоті розвитку побічних реакцій та покращити показник «вартість-ефективність» лікування.

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

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

За актуальністю, науковою новизною і практичною цінністю дисертаційна робота Г. О. Варицької повністю відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів» 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,
завідувач кафедри інфекційних захворювань,
фтизіатрії і пульмонології
Приватного вищого навчального закладу
«Київський медичний університет»,
доктор медичних наук, професор

В.П. Мельник

ЗАСВІДЧУЮ
ВЧЕНИЙ СЕКРЕТАР
КИЇВСЬКОГО МЕДИЧНОГО
УНІВЕРСИТЕТУ

канд. мед. наук, доцент



М.В. Гороховська