

*№ 76 від 18.05.18р.*

## ВІДГУК

**офіційного опонента доктора медичних наук, доцента Разнатовської О. М.  
на дисертацію Варицької Ганни Олександровни 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**

Згідно останніх даних епідеміологічного нагляду, захворюваність на туберкульоз зменшується в усьому світі та Україні, але темпи її зниження недостатніми і залишаються на рівні лише 1,5 % на рік. Для досягнення мети нової світової стратегії тільки при темпах щорічного зниження рівня захворюваності на 4-5 % у світі до 2020 року буде можливим досягнути першого пункту стратегії «Кінець туберкульозу».

Такі повільні темпи зниження захворюваності здебільшого пов'язані зі зростанням кількості хворих на мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) легень та незадовільні результати його лікування. В Україні показник «ефективне лікування» для цієї категорії пацієнтів становить 46 % випадків в когорті 2014 року. При цьому «перерване лікування» складає близько 20 %. Враховуючи таку епідеміологічну ситуацію, велике значення має рання діагностика хіміорезистентності та покращення результатів лікування пацієнтів з МРТБ легень, в тому числі за рахунок зменшення кількості випадків перерваного лікування.

Зважаючи на світову тенденцію щодо зменшення тривалості лікування хворих на МРТБ легень шляхом впровадження у практику рекомендованого ВООЗ скороченого режиму та із включенням нових антимікобактеріальних препаратів (АМБП), актуальним залишається питання оптимального складу та тривалості застосування режимів АМБТ.

Тому, представлена дисертаційна робота Варицької Г. О. безумовно є актуальною, сучасною та доцільною.

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

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**

Дисеранткою доповнені дані щодо обстеження усіх хворих на туберкульоз легень за допомогою GeneXpert MTB/RIF та своєчасного призначення їм АМБП II ряду. Такий підхід дозволяє підвищити частоту припинення бактеровиділення на 20,5 %.

У результаті проведеного дослідження, автором отримано додаткові дані у відношенні того, що основною причиною неефективного лікування хворих на МРТБ легень (без розширеної резистентності) є «перерване лікування» строком в середньому ( $263,9 \pm 22,3$ ) днів серед хворих на нові випадки та ( $232,2 \pm 18,8$ ) днів серед хворих з повторними випадками захворювання від початку лікування, що обґрунтовує доцільність зменшення тривалості лікування.

Дисеранткою встановлено, що ефективність лікування хворих з новими випадками МРТБ легень без резистентності до бактерицидних АМБП II ряду (фторхінолони, аміноглікозиди/поліпептиди) не залежить від профілю медикаментозної резистентності і досвіду застосування АМБП I ряду, а термін перерв у лікуванні складає в середньому ( $191,5 \pm 66,1$ ) днів від початку лікування, що свідчить про доцільність призначення коротких та більш інтенсивних режимів АМБТ саме цьому контингенту пацієнтів. Визначено, що

недоцільно призначати скорочений режим хворим, які мають високі шанси перерваного лікування.

Автором доведено, що застосування 12-ти місячного удосконаленого режиму АМБТ із включенням лінезоліду порівняно зі 20-ти місячним індивідуалізованим режимом дозволяє підвищити частоту припинення бактеріовиділення серед хворих з новими випадками МРТБ легень на момент закінчення інтенсивної фази до 97,7 %, зокрема протягом перших 3-х місяців лікування у 93 % проти 74,5 %, а терміни припинення бактеріовиділення становлять ( $57,8 \pm 1,2$ ) доби проти ( $67,5 \pm 3,5$ ) діб, відповідно.

Отримані нові наукові дані стосовно кращої ефективності на кінець основного курсу АМБТ застосування 12-ти місячного удосконаленого режиму АМБТ хворим на нові випадки МРТБ легень дозволяє підвищити показник «ефективне лікування» з 69,8 % до 95,4 % та зменшити показник «перерване лікування» з 11,6 % до 2,3 % при майже однаковій частоті розвитку побічних реакцій та покращити у 1,5 рази показник «вартості-ефективності».

На основі отриманих результатів дослідження дисертанткою розроблено алгоритм призначення 12-ти місячного удосконаленого режиму АМБТ із включенням лінезоліду у хворих на МРТБ легень, застосування якого сприяє підвищенню ефективності лікування на 25,6 %.

Наведені дані переконливо свідчать про новизну проведеного наукового дослідження.

### **Теоретичне значення результатів дослідження**

Здобувачем проведено поглиблene вивчення шляхів удосконалення лікування хворих на нові випадки МРТБ легень, додаткового призначення резервних АМБП і визначення віддалених результатів терапії даного контингенту хворих. Отримані результати дозволили достовірно підвищити ефективність лікування цих хворих, що є актуальним на сьогодні.

### **Практичне значення результатів дослідження**

Дисертаційна робота має обґрутоване та вагоме практичне значення. Для

практичного використання автором запропоновано та обґрунтовано 12-ти місячний удосконалений режим АМБТ, застосування якого дозволяє підвищити на 25,6 % ефективність та забезпечити безперервність лікування без суттєвого погіршення його переносимості. Аргументовано необхідність включення до режиму лікування АМБП лінезоліду.

Варицькою Г. О. розроблено та обґрунтовано показання до призначення скороченого режиму лікування хворим на МРТБ легень та покроковий алгоритм застосування цього удосконаленого режиму. На основі отриманих даних автором визначені контингенти хворих на МРТБ легень, яким слід застосовувати 12-ти місячний удосконалений режим АМБТ, що дозволяє отримати у 1,5 рази кращий показник вартості-ефективності.

Практична цінність роботи полягає у розробці та впровадженні результатів дослідження в практичну діяльність лікувальних установ та навчальний процес вищих навчальних медичних закладів України, що підтверджується відповідними актами впровадження.

Рівень апробації результатів дослідження достатній, що підтверджується участю автора на науково-практичних конференціях.

### **Стисло зміст та побудова дисертації**

Дисертація написана державною мовою, добре сприймається, побудована за загальновизнаною структурою згідно нових вимог ДАК МОН України. Структурний склад дисертації пропорційний та складається із 2-х анатаций українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Усі розділи викладено конкретно, послідовно та відповідно до поставлених завдань.

**Вступ** викладено послідовно та аргументовано. Обґрунтовано доцільність проведення дослідження, сформульовано мету і завдання, наведені наукова новизна та практичне значення отриманих результатів роботи, дані апробації отриманих результатів.

**Огляд літератури** дозволяє отримати чітку уяву про невирішенні та суперечливі питання щодо тактики обстеження та лікування хворих на нові випадки МРТБ. Результатом даного розділу є обґрутування дисертанткою доцільності напрямку дисертаційного дослідження.

**У розділі 2** представлена клінічна характеристика хворих, дизайн дослідження, детально описано статистичні методи обробки даних та розкриті методи обстеження і лікування пацієнтів, включених у дослідження. Обсяг клінічного матеріалу достатній для отримання достовірних даних.

**Розділ 3** присвячений визначенню контингенту хворих з групи високого ризику МРТБ легень. За результатами даного розділу автором встановлена частота та профіль резистентності хворих на МРТБ, визначено вплив терміну затримки діагностики хіміорезистентності на строки припинення бактеріовиділення.

**У розділі 4** дисертанткою детально обґрунтовано доцільність скорочення тривалості АМБТ, відображені дані щодо структури хворих на МРТБ, отримано дані щодо факторів виникнення результата «перерване лікування». На підставі цих результатів визначені контингенти хворих для призначення 12-ти місячного режиму лікування.

**У розділі 5** автором представлені дані щодо удосконалення режиму АМБТ у хворих на МРТБ. У відповідних підрозділах наведено результати дослідження стосовно ефективності ІФ та загалом курсу АМБТ тривалістю 12 місяців у порівнянні із 20-ти місячною її тривалістю.

**У розділі 6** представлено дані щодо переносимості 12-ти місячного режиму АМБТ хворих на МРТБ, проведено розрахунок вартість-ефективності запропонованого режиму лікування, обґрунтовано алгоритм призначення 12-ти місячного удосконаленого режиму. Розділ проілюстровано 3-ма клінічними прикладами.

**Розділ аналіз та обговорення результатів** послідовно і логічно завершує дисертацію. Автором проведено підсумки проведеної дисертаційної роботи, які обґрунтовано зіставлені з отриманими результатами інших дослідників.

**Висновки** дисертації логічно витікають із результатів дослідження, конкретні, обґрунтовані, містять наукову новизну та практичне значення.

**Практичні рекомендації** змістовні, мають конкретне застосування у практичній діяльності протитуберкульозних закладів і навчальному процесі вищих навчальних медичних закладів України.

**Перелік використаних джерел** оформленний відповідно до нових вимог ДАК МОН України. Кількість джерел є достатньою і вказує на те, що зміст дисертації базується на ґрунтовному інформаційному пошукові у ракурсі визначеної проблеми.

Дисертація достатньо ілюстрована інформативними таблицями та рисунками, що сприяє легкому сприйняттю представленого матеріалу. Автореферат відповідає змісту дисертації.

Представлена кваліфікаційна наукова робота подана до офіційного захисту вперше.

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

Дисертаційна робота виконана на сучасному науково-методичному рівні й ґрунтуються на достатньому обсягу наукових даних та клінічному матеріалі (847 хворих). Дизайн дослідження – проспективне обсерваційне дослідження випадок-контроль, ретроспективне контролюване дослідження. Методи дослідження, застосовані в роботі є сучасними, інформативними і адекватними поставленим завданням та меті роботи. Аналіз результатів дослідження з використанням адекватних статистичних методів свідчить про обґрунтованість та достовірність. Проведене дослідження у повній мірі відповідає поставленим меті та завданням.

### **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)

та 7 тез доповідей в матеріалах конгресів та науково-практичних конференцій. Всі розділи дисертаційної роботи знайшли відображення в друкованих працях. Автореферат відображає суть дисертаційної роботи. Оформлення дисертації та автореферату повністю відповідають сучасним вимогам ДАК МОН України.

### **Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення**

У процесі рецензування матеріалів дисертаційної роботи та автореферату принципових зауважень не виявлено. Вони оформлені згідно вимог ДАК МОН України щодо кандидатських дисертацій. Виявлені окремі стилістичні та орфографічні помилки не впливають на загальну позитивну оцінку дисертації, не зменшують її науково-практичну цінність.

У ході рецензування роботи виникли наступні запитання:

1. Чому саме ВІЛ-інфікованим пацієнтам з рівнем CD 4+ < 200 клітин/мкл не рекомендований 12-ти місячний удосконалений режим АМБТ?
2. Чи були серед включених у дослідження хворих ті, яким довелось припинити застосування скороченого режиму через виникнення побічних реакцій?
3. Чи отримали Ви вже дані стосовно віддалених результатів лікування пацієнтів з МРТБ легень через 1-2 роки після завершення основного курсу АМБТ?

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

Запропонований режим лікування хворих на нові випадки МРТБ легень шляхом застосування скороченого удосконаленого режиму АМБТ із включенням лінезоліду тривалістю 12 місяців може використовуватись у всіх протитуберкульозних закладах України.

### **Відповідність дисертації встановленим вимогам**

Дисертаційна робота Варицької Ганни Олексandrівни «Ефективність скороченого курсу antimікобактеріальної терапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень» (науковий керівник – доктор

медичних наук, професор Зайков С. В.) є завершеною науково-дослідною працею, яка містить рішення актуальної для фтизіатрії задачі – підвищення ефективності лікування хворих на нові випадки МРТБ легень шляхом застосування скороченого удосконаленого режиму АМБТ із включенням лінезоліду тривалістю 12 місяців.

Отримані результати дисертації мають суттєве науково-практичне значення. Висновки і практичні рекомендації науково обґрунтовані. Достовірність отриманих результатів не викликає сумніву. Основні результати роботи достатньо апробовані та відображені в статтях, кількість яких відповідає вимогам до кандидатських дисертацій. Результати дослідження можуть бути використані в клінічній практиці протитуберкульозних закладів.

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

За свою актуальністю, науковою новизною, обсягом виконаного дослідження і практичною значимістю дисертаційна робота Варицької Г. О. повністю відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів» щодо кандидатських дисертацій затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 562 від 24.07.2013, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук.

### **Офіційний опонент,**

**професор кафедри фтизіатрії і пульмонології**

**Запорізького державного медичного університету,**

**доктор медичних наук, доцент**



**О. М. Разнатовська**

ПІДТВЕРДЖЮ  
На ч. відділу кадрів Запорізького  
державного медичного університету

20 р. Підпись *Рудус*  
*Рудус на човат. М./*