

6x 1143 ep 619 12.11.18p

## ВІДГУК

**офіційного опонента доктора медичних наук, професора Мельника В. П. на дисертаційну роботу Литвиненко Наталії Анатоліївни на тему: «Антимікобактеріальна терапія хворих на мультирезистентний туберкульоз легень з новими та раніше лікованими випадками захворювання», подану до захисту на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.26 – фтизіатрія**

### Актуальність вибраної теми дисертації

Ефективність лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз з року в рік дещо підвищується, але залишається недостатньою: «ефективне лікування» становить лише 53 % у світі та 51 % - в Україні. А ефективність лікування хворих на розширену резистентність МБТ взагалі незадовільна – (до 30 %). Ситуація стрімко не покращується, навіть не дивлячись на те, що дана ефективність зібрана за когорті 2015 року початку лікування, коли вже частина країн розпочала застосування скорочених режимів лікування та індивідуалізованих - із новими препаратами.

Тобто, забезпечення хворих доступом до більш сучасного лікування не є єдиною складовою покращання ефективності лікування.

Враховуючи наведене вище, вкрай актуальним на разі є дослідження, що пропонують комплексний підхід до ведення випадків - починаючи від встановлення прогнозу щодовилікування до початку лікування, урахування прогностичних чинників для призначення лікування, надання компонентів соціального супроводу (психологічної підтримки) для хворих, що знаходяться на лікуванні, застосування хворим активного фармаконагляду для максимальної безпеки лікування, що призначається, призначенню удосконалених режимів антимікобактеріальної терапії за покроковим алгоритмом їх вибору, чіткими показаннями кожного з них та рекомендаціями щодо тактики для хворих в разі непереносимості (неефективності) таких удосконалених режимів. Удосконалення антимікобактеріальної терапії пропонується зробити за рахунок використання як ступінчастої терапії у хворих на мультирезистентний туберкульоз, так і скорочення інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії у хворих на

мультирезистентний туберкульоз, та введення до режимів лікування антимікобактеріальних препаратів групи резерву - від початку лікування, а не після отримання «невдачі лікування» за стандартними курсами АМБТ.

Такий запропонований у дисертаційній роботі підхід дає інструмент для вирішення актуальної проблеми - підвищенню ефективності лікування хворих на мультирезистентний, із пре- та розширеною резистентністю туберкульоз. У зв'язку з цим обрана тема наукової роботи є актуальною і значимою.

### **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»: «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).

### **Новизна дослідження та одержаних результатів**

На великій когорті хворих (1038 хворих) встановлено, що первинна резистентність серед хворих на МРТБ (без РРТБ) до аміноглікозидів, поліпептидів або фторхінолонів є значною та становить 13,7 %, 20,0 % та 19,6 %, також визначені фактори ризику та несприятлива тенденція щодо зростання рівня розширеної резистентності або окремо резистентності до фторхінолонів за період з 2006 по 2014 роки.

Доповнені та вперше систематизовані наукові дані щодо основних факторів несприятливого прогнозу щодо вилікування хворих, які можна систематизувати у 3 основних: вичерпаність резервів антимікобактеріальної терапії, некурабельності процесу у легенях та низької прихильності хворих до лікування. Указано, що

тільки за наявності даних факторів, хворому потрібно призначити паліативне лікування або лист очікування нових АМБП. Додатково доведено, що ефективність лікування значно гірша у хворих, що лікувались раніше антимікобактеріальними препаратами 2-го ряду.

На основі оцінки ефективності, переносимості та економічної доцільності використання антимікобактеріальних препаратів надані висновки щодо необхідності включення до хіміотерапії препаратів різних груп.

Вперше проведений комплексний аналіз та розраховані показники вартості-ефективності різних режимів із ступінчастою терапією, у деяких варіантах - зі скороченням інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії або впровадженням режиму на основі клофазиміну, та обґрунтована доцільність їх використання.

На основі отриманих даних, вперше розроблений покроковий алгоритм призначення різних удосконалених режимів антимікобактеріальної терапії, котрі передбачають спочатку встановлення прогнозу щодовилікування (урахування факторів ризику неефективного лікування), а потім - диференційоване призначення цих режимів, оснований на даних їх ефективності, економічної доцільності та безпечності.

### **Практичне значення результатів дослідження**

Дослідження профілю резистентності МБТ, особливо із ретроспективою по роках, наглядно показує негативну тенденцію до зростання з 2006 по 2014 роки рівня первинної розширеної та окремо резистентності до офлоксацину та низька ефективність лікування цих хворих, що говорить про необхідність інтенсифікації існуючих режимів АМБТ та обґрунтувати потребу у нових АМБП (бедаквілін, даламанід) для хворих на МРТБ. Розроблений покроковий алгоритм призначення різних удосконалених режимів антимікобактеріальної терапії, що передбачає комплексний підхід до ведення хворих - а саме визначення прогнозу щодовилікування перед початком лікування.

Пошукач - провідний фахівець в Україні у сфері подолання мультирезистентного туберкульозу, є членом багатьох ключових робочих груп щодо Національної політики у сфері протидії туберкульозу: Робочої групи МОЗ з

питань внесення змін до Методики розрахунку потреби в протитуберкульозних препаратах (Наказ МОЗ № 876 від 19.08.2016)); Робочої групи МОЗ з питань підготовки пропозицій до номенклатури медикаментів, тестів та витратних матеріалів для діагностики туберкульозу (Наказ МОЗ № 238 від 24.03.2016); 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), що дозволило впровадити напрацювання дисертаційної роботи в практику та підвищити ефективність лікування мультирезистентного туберкульозу на 15%.

### **Зміст та побудова дисертації**

Дисертаційна робота має класичну структуру та сучасний дизайн досліджень. 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 отримати уяву щодо ситуації з МРТБ та РРТБ, про невирішені та суперечливі питання щодо лікування хворих. Задачі, що поставлені автором, адекватні меті роботи 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 патоморфозу туберкульозу та епідеміологічної ситуації за останні роки, сучасних принципів діагностики та лікування, а також вивченню факторів ризику невдалого лікування та розвитку РРТБ. Багато уваги приділяється огляду сучасних принципів лікування, оцінкою результатів впровадження скорочених режимів, рекомендованих ВООЗ. За допомогою аналізу сучасних джерел літератури автор обґрунтовує необхідність

проведення даного дослідження. Автор констатує стан проблеми, але у той же час 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. Детально розписані підходи щодо забезпечення безпечності запропонованих режимів - встановлення ступеня вираженості побічних реакцій, їх моніторинг та лікування. Детально надані критерії ефективності лікування, методи статистичної обробки результатів дослідження.

В розділі 3 представлена структура мультирезистентного або туберкульозу легень із розширеною резистентністю за формою та профілем медикаментозної резистентності до антимікобактеріальних препаратів I та II ряду. Детально вивчений профіль резистентності у хворих раніше лікованих чи ні різними антимікобактеріальними препаратами.

У 4 розділі детально висвітлено прогнозування груп ризику щодо виникнення різних профілів хіміорезистентного туберкульозу. Окремо визначені групи ризику щодо виникнення мультирезистентного туберкульозу із резистентністю до фторхінолонів, мультирезистентного туберкульозу із резистентністю до ін'єкційних антимікобактеріальних препаратів, туберкульозу легень із розширеною резистентністю, об'єднані прогностичні чинники, притаманні для розвинення різних видів резистентності.

Результати лікування хворих на мультирезистентний та туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ, вплив на ефективність хіміотерапії різних несприятливих факторів наведено у розділі 5. Представлені несприятливі фактори, що значимо знижують ефективність лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз. Окремими підрозділами оцінена ефективність лікування хворих на мультирезистентний або із розширеною резистентністю туберкульоз, хворим, що мали різні профілі резистентності МБТ або досвід попереднього лікування, та хворим, що мали різну прихильність до лікування.

Така детальна оцінка ефективності лікування дозволила сформувати «клінічний портрет» хворих, що можуть мати невдачу лікування.

У розділі 6 наведено обґрунтування оптимального складу антимікобактеріальної терапії для хворих на мультирезистентний або туберкульоз із розширеною резистентністю. Доведено оптимальний вибір: фторхінолонів для хворих на мультирезистентний або туберкульоз легень із розширеною резистентністю МБТ, резервних антимікобактеріальних препаратів у режимах антимікобактеріальної терапії для хворих на туберкульоз легень із розширеною резистентністю.

У розділі 7, що є підсумковим, за результатами попередніх досліджень представлено удосконалення лікування хворих на мультирезистентний або туберкульоз легень із розширеною резистентністю. Доведена ефективність та безпечність ступінчастої антимікобактеріальної терапії окремими препаратами. На основі отриманих даних розроблені, апробовані та довели свою економічну доцільність удосконалені режими ступінчастої антимікобактеріальної терапії для хворих на мультирезистентний та із розширеною резистентністю туберкульоз на основі лінезоліду, а також режими лікування на основі клофазиміну. Враховуючи отримані результати, були розроблені комплексні алгоритми використання удосконалених режимів антимікобактеріальної терапії у хворих на мультирезистентний або туберкульоз із розширеною резистентністю.

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

Висновки дисертації та практичні рекомендації відповідають завданням роботи, впливають 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 сучасному за дизайном

дослідженні, що включав ретроспективний когортний аналіз та проспективні обсерваційні дослідження, які загалом включали 1038 хворих на МРТБ.

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

### **Повнота викладу матеріалів в опублікованих працях і в авторефераті**

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 легеневиими 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 легеневиими 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 легеневиими захворюваннями (м. Гвадалахара, 2017).

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

Результати дисертаційної роботи впроваджені в практичну діяльність протитуберкульозних закладів України, що дозволило на 15% підвищити ефективність лікування даної категорії хворих. Матеріали дисертації можуть бути використані в уніфікованому клінічному протоколі «Туберкульоз» та 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. Але слід зауважити, що дисертант нерідко вживає термін «успішне лікування» замість «ефективного», ефективно - це видужав, а «успішне» складається із «завершеного лікування» та «ефективного». Якщо це так, то потрібно було б вказати частоту завершеного лікування і його причини. Необхідно було б більш чітко охарактеризувати віддалені результати лікування, особливо при скорочених режимах. Не знайшов у



роботі в достатній мірі обґрунтування підвищення ефективності лікування даної патології у хворих за рахунок хірургічного втручання на легенях.

Позитивно оцінюючи дисертаційну роботу Литвиненко Наталії Анатоліївни, слід відмітити, що вона викликає деякі дискусійні питання.

1. Яким чином можливе впровадження запропонованого Вами режиму лікування у практичну діяльність протитуберкульозної служби, для підтвердження ефективності лікування особливо при скорочених режимах, адже для підтвердження епідеміологічного видування потрібно не менше 10 місяців після припинення виділення МБТ?

2. Яке місце у Вашому алгоритмі надається паліативному лікуванню хворих на мультирезистентний туберкульоз?

3. Яку антимікобактеріальну терапію Ви пропонуєте хворим із невдачами попереднього лікування мультирезистентного туберкульозу в тому числі препаратами 2-го ряду?

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

#### **Відповідність дисертації та автореферату встановленим вимогам**

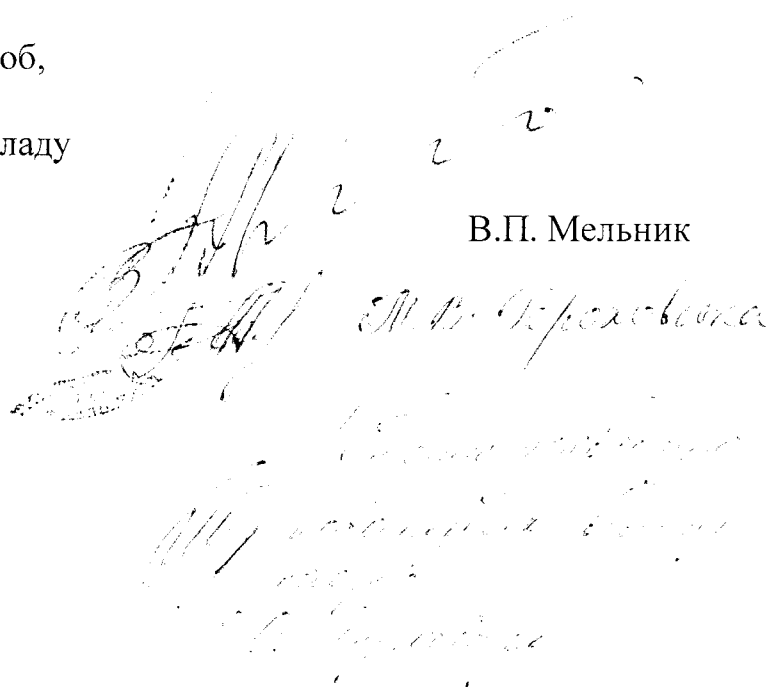
Дисертаційна робота Литвиненко Наталії Анатоліївни «Антимікобактеріальна терапія хворих на мультирезистентний туберкульоз легень з новими та раніше лікованими випадками захворювання» є завершеною роботою, що виконана під науковим консультуванням доктора медичних наук М. І. Гуменюка, яка містить в собі 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 результат «ефективне лікування», скоротити строки припинення бактеріовиділення при майже однаковій частоті розвитку побічних реакцій та покращити показник «вартість-ефективність» лікування.

За актуальністю, обсягом проведених досліджень, їх науковою новизною та практичним значенням дисертаційна робота 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:**

завідувач кафедри інфекційних хвороб,  
фтизіатрії та пульмонології  
Приватного вищого навчального закладу  
«Київський медичний університет»,  
доктор медичних наук, професор

В.П. Мельник



М.В. Дірякова  
В.П. Мельник  
Л.В. Мельник