

| | |
|--|------------------------|
| МНОГОПРОФИЛНА БОЛНИЦА ЗА АКТИВНО ЛЕЧЕНИЕ ПО БЕЛОДРОБНИ БОЛЕСТИ "СВ. СОФИЯ" ЕАД | Vх. №... 29/11.01.2019 |
| Изх. №... | |

РЕЦЕНЗИЯ

Върху дисертационния труд на д-р Владимир Михайлов Миланов,
Главен асистент към Клиничен център по белодробни болести при
Медицински Университет – София на тема „Мултирезистентна и
екстензивно резистентна туберкулоза в България 2007-14 г.: Рискови и
прогностични фактори за изхода от лечението“ за получаване на
научната и образователна степен „Доктор“

Рецензент: Доц. д-р Владимир Асенов Ходжев, дм – доцент към Секция
Пулмология, I-ва Катедра по вътрешни болести, Медицинския
Университет – Пловдив

I. Техническо описание на дисертационния труд

Дисертацията на д-р Владимир Миланов е написана на 122 страници.
Структурното разпределение включва: въведение – 2 стр.; Литературен обзор – 32 стр.; Цел и задачи – 1 стр.; Материал и методи – 18 стр.; Резултати и обсъждане – общо 49 стр.; Изводи – 1 стр.; Приноси – 1 стр.; Литература – 11 стр.

Дисертацията съдържа 14 фигури и 33 таблици.

II. Значимост и актуалност на разработвания проблем

Значимостта на проучвания от дисертанта проблем се определя от следните няколко фактора:

- Според данни на СЗО, през 2017 г. от туберкулоза са заболели 10 млн. души и са починали 1.3 млн. болни;
- Случаите с коинфекция HIV/туберкулоза са 920 000 (9% от всички заболели);
- Зачестяват случаите с мултирезистентна туберкулоза към най-ефективните противотуберкулозни лекарствени продукти от първи ред –

Рифампицин и Изониазид (MDR-TB). През 2017 г. са регистрирани 460 000 случая;

- Въпреки тенденцията за намаляване на заболеваемостта в България, през 2009 г. страната ни е включена в групата от 27 страни по света с висок приоритет по отношение на MDR-TB.

Актуалността произтича от липсата на комплексни представителни мащабни клинико-епидемиологични проучвания след 2000 г. върху мултирезистентната и екстензивно резистентната туберкулоза в България.

III. Разбор-оценка на дисертационния труд

Литературният обзор заема ≈ 26% от дисертационния труд. Съставен е от 9 глави, в които са разгледани епидемиологията на туберкулозата по света и в Европейския регион на СЗО, механизмите на развитието на туберкулозата с лекарствена резистентност, рисковите факторите за развитие на резистентност, микробиологичната диагностика на туберкулозата, подходите в диагностицирането на MDR-TB и XDR-TB, основните групи противотуберкулозни лекарствени продукти, научните проучвания в областта на контрола на MDR-TB и XDR-TB, хирургичното лечение при MDR-TB и контролът на резистентната туберкулоза в България.

Обзорът завършва с изводи, т.е. обзорът е осмислен и са изведени основните предпоставки за поставената цел.

Целта и задачите на дисертацията (4 на брой) са ясни и конкретно представени – да се направи характеристика на всички случаи с мултирезистентна (MDR-TB) и екстензивнорезистентна туберкулоза (XDR-TB) в България, регистрирани и съобщени за периода 2007-2014 г. и завършили лечение до 2016 г., като се определят рисковите и прогностичните фактори за изхода от лечението им.

2. Материал, методики и дизайн на проучването. Осъществено е проспективно проучване за период от 8 години – от 2007 г. до 2014 г. В проучването са включени 341 пациенти с микробиологично потвърдена

MDR-TB, от които 17 са с XDR-TB. Използвани и анализирани са индивидуалните данни за случаите с туберкулоза, регистрирани в България за периода 2007-2014 г., които са предоставени от отдел „Специализирани донорски програми“ на дирекция „Медицински дейности, проекти и програми“ на Министерство на здравеопазването, където се поддържа Националния туберкулозен регистър. От горепосочените 341 пациенти, 195 пациенти с MDR-TB (от тях 15 с XDR-TB), са започнали лечение в СБАЛББ-Габрово за периода 2009-2014 г. с лекарства от 2-ри ред, индивидуалните данни от Националния регистър са съпоставени с медицинската документация в болницата (истории на заболяването, епикризи, медицински изследвания), етапните епикризи от областните лечебни заведения за туберкулоза по местоживееще, и с данните от регистрите на НРЛ по туберкулоза при НЦЗПБ-София. При останалите 146 пациенти с MDR-TB (от тях 2 с XDR-TB), регистрирани за периода 2007-2009 г., са използвани само индивидуалните данни от Националния регистър и данните от регистрите на НРЛ по туберкулоза.

В проучването са използвани разнообразни по характер и специфика методики:

- Социологически методи – проучване на документация
- Микробиологични методи – микроскопско изследване на киселинно устойчиви бактерии, културелни изследвания за туберкулоза, видова идентификация на изолираните щамове, тест за лекарствена чувствителност
- Статистически методи

3. Собствените резултати. Те заемат ≈ 40% от обема на дисертацията. В тях са анализирани получените данни на дисертанта относно:

а) честота и характеристика на пациентите с MDR-TB и XDR-TB.

Определена е честотата на разпространение в България на MDR-TB (5% за периода) и на XDR-TB (6.4% от тези с MDR-TB). MDR-TB засяга най-често по-младите възрастови групи: от 45 до 54 години – 24.3%, от 35 до 44 години – 22.3%, и от 25 до 34 години – 17.6%, за разлика от общата

популация пациенти с туберкулоза – основно в групите над 65 г. MDR-TB засяга по-често мъжкия пол (74.8%) в сравнение с женския пол - 25.2%. MDR-TB засяга статистически значимо жените в по-млада възраст – 38.7 г., в сравнение с мъжете (46.3 г.). Областите с висока честота на MDR-TB в страната са: Добрич (34.5%), Видин (29.5%), Монтана (22.5%). Процентът на новооткритите случаи с MDR-TB (38.7%) показва, че у нас е налице първично заразяване с щамове с лекарствена резистентност. С доказана резистентност и към други препарати от 1-ви ред са 72.1% от случаите с MDR-TB.

б) оценка на ефективността на лечението и прогностични фактори за лош изход от лечението на случаите с MDR-TB и XDR-TB. 24 месеца от началото на лечението при случаите с MDR-TB, обхванати от настоящото проучване ($n=195$), 90 пациенти (46.2%) са излекувани, 38 (19.5%) са завършили лечението, т.е. 128 (65.7%) са с успех от лечението, 40 (20.5%) са починали, 3 (1.5%) са с неуспех и 24 (12.3%) са прекъснали лечението. При почти всички смъртни случаи – 38 от общо 40 починали, като основна причина за смъртта е посочена туберкулоза.

За целта на дисертационния труд лекуваните пациенти са разделени на допълнителни подгрупи, за да се анализират факторите, допринасящи за благоприятен и неблагоприятен изход от лечението.

– пациенти, започнали лечение за периода 2009-2010 г., и пациенти, започнали лечение за периода 2011-2014 г. Пациентите с MDR-TB, започнали лечение през 2009-2010 г., са с дългогодишно заболяване и са получавали противотуберкулозно лечение в миналото, включително лекарства от втори ред, но не в препоръчаните терапевтични режими. При тях продължителният характер на заболяването и дългият период между диагностицирането на мултирезистентността и започването на лечение в пълен обем (повече от 2-3 години) е в основата на неблагоприятните резултати от лечението (46% смъртни случаи) в тази кохорта. В тази подгрупа са диагностицирани 9 от случаите с XDR-TB (от всички 15 пациенти общо за периода), от които 8 са починали и само 1 е излекуван.

При пациентите с MDR-TB, започнали лечение през 2011-2014 г. според препоръките на СЗО се регистрират високи нива на успех от

лечението (71%) и нисък процент на починалите (11.7%). новооткрити и на повторно лечение

- новооткрити болни и такива на повторно лечение. Установява се значително по-висок процент на успех от лечението (73.7% спрямо 60.5%) и по-малко смъртни случаи (13.2% спрямо 25.2%) при новооткритите болни спрямо случаите с MDR-TB на повторно лечение. Потвърждава се заключението, че предшестващото лечение за туберкулоза, особено след прекъсване на един или повече терапевтични режими в миналото е един от най-важните рискови фактори за развитие на MDR-TB и XDR-TB, което предполага неблагоприятен изход от лечението с противотуберкулозни лекарствени продукти от 2-ри ред.

Двуизвадковият тест на Колмогоров-Смирнов показва, че продължителността на интензивната фаза и общият курс на лечение показват статистически значима връзка с изхода от лечението. И при двата интервала средният брой дни са статистически значимо по-малко при неблагоприятния изход от лечението.

Изходът от лечението на случаите с XDR-TB и с резистентност към хинолони или инжекционни лекарствени продукти е с високи нива на смъртни случаи, неуспех и прекъсване на лечението, което потвърждава заключението, че резистентността към основните противотуберкулозни лекарствени продукти от 2-ри ред е най-значимият прогностичен фактор за неблагоприятен изход от терапевтичните режими за MDR-TB.

в) причини за прекъсване на лечението – като основната причина за прекъсване на лечението се явяват страничните реакции от лечението с противотуберкулозни средства от втори ред.

Изводите са 14 на брой. По препоръка на рецензентите изводите бяха окрупнени и техният брой беше редуциран. Не приемам за релевантни извод 7 (поради липса на статистическа значимост) и извод 8 (поради твърде малкия брой болни, недостатъчен за статистическа обработка). Необходимо е да се добави извод, касаещ подобрения резултат от лечението на пациентите с MDR-TB след въвеждане в клиничната практика на препоръките на СЗО.

Книгописът на дисертационния труд съдържа 108 заглавия. От тях 20 са на кирилица и 88 на латиница. До 2013 година включително са цитирани 69 автори (≈ 64), а след нея 38 ($\approx 26\%$). Цитираните автори имат отношение към проучванияния проблем.

Критични бележки:

1. Обзорът съдържа повече от необходимото части от нормативни документи за сметка на преглед на световната литература.
2. В материали и методи се преповтаря част от обзора или се представя информация, която е по подходяща за включване в обзора.
3. Резултатите не са групирани според поставените задачи, което затруднява четенето на дисертацията. Преобладават таблиците (33 на брой), а не фигураните (14 на брой). При обработка на резултатите биха могли да се ползват и други статистически методи.
4. Резултати и обсъждане са обединени. Обсъждането би могло да бъде по-разширено и по-детайлно и да включва по-задълбочен анализ на получените резултати.

IV. Научна стойност на дисертацията.

Дисертационният труд представлява клинико-епидемиологично проучване върху мултирезистентната и екстензивно резистентната туберкулоза в България.

Научно-теоретични приноси

1. За първи път са анализирани данните за случаите с MDR-TB и XDR-TB от медицинската документация и от Националния регистър на пациентите с туберкулоза за 8-годишен период.

2. Проучването е първото в страната, което оценява изхода от лечението на пациенти с MDR-TB за 6-годишен период в съответствие с препоръките на СЗО, международните стандарти и добри практики.

3. Направена е сравнителна оценка на режимите за лечение на MDR-TB, като се изследва честотата и степента на нежеланите лекарствени реакции към препаратите от 2-ри ред.

Приноси с приложен характер

1. Анализът на терапевтичните режими и констатираната статистическа зависимост между отделните противотуберкулозни лекарствени продукти трябва да се има предвид при доставянето на необходимите медикаменти.

2. Рисковите фактори, придружаващите заболявания, усложненията и страничните лекарствени реакции при MDR-TB могат да бъдат включени в Информационната система за туберкулоза към Министерство на здравеопазването.

Във връзка с дисертацията, д-р Миланов е публикувал общо 4 работи – 2 на кирилица и 2 на латиница. Една от тях е с импакт фактор. В 3 от тях е първи автор. Дисертантът има 7 съобщения на научни форуми. От тях 2 са у нас, а 5 в чужбина, като 4 от тях са на годишните конгреси на ERS. В 4 съобщения д-р Миланов е първи автор.

V. Заключение

Представеният труд е плод на изследванията на д-р Миланов. Той съдържа научно-теоретични приноси и такива с приложен характер за рисковите и прогностични фактори за изхода от лечението на мултирезистентната и екстензивнорезистентната туберкулоза в България. По значимост и актуалност трудът (след осъществените значителни корекции по препоръка на рецензентите) притежава качества на дисертация за „Доктор“. Всички тези достойнства ми внушават да гласувам с

положителен вот за присъждане на автора му д-р Владимир Миланов
научната степен „Доктор”.

Рецензент:

(Доц. д-р В. Ходжев, дм)

Пловдив

Дата 10.01.2018 г.