ОТЗЫВ

официального оппонента профессора, доктора медицинских наук Кузьминой Натальи Владимировны на диссертационную работу Самойловой Анастасии Геннадьевны на тему: «Эффективность комплексного лечения больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя и причины ее формирования», представленную на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.16-фтизиатрия.

Актуальность научного исследования.

Антибиотикорезистентность возбудителей различных инфекций является одной из основных проблем современной медицинской науки в связи с увеличением числа госпитализаций и неудач в лечении. Возбудитель туберкулеза в настоящее время имеет механизмы резистентности к известным и широко используемым с 20 века противотуберкулезным препаратам, что затрудняет достижение высоких результатов лечения больных туберкулезом и способствует распространению туберкулезной инфекции.

Широкая лекарственная устойчивость возбудителя (ШЛУ) является наиболее сложным для диагностики и лечения больных туберкулезом видом резистентности. По оценке ВОЗ доля туберкулеза с ШЛУ возбудителя среди случаев туберкулеза с МЛУ составляет около 9%. Эффективность лечения больных МЛУ/ШЛУ туберкулезом в настоящее время не превышает 50%, а ШЛУ – 26%.

Вместе с тем, в настоящее время учеными разработаны специальные молекулярно-генетические тест-системы, позволяющие провести быструю диагностику туберкулеза с ШЛУ возбудителя путем определения мутаций в генах микобактерий, ответственных за резистентность к ключевым препаратам, а также новые лекарственные препараты, которые обладают как бактерицидной, так и бактериостатической активностью в отношении микобактерий туберкулеза. Комплексная оценка внедрения новых технологий в клиническую практику, обоснование их эффективности и разработка алгоритмов их применения является актуальным и своевременным.

Оценка содержания диссертационной работы.

Диссертация А.Г. Самойловой имеет общепринятую структуру, изложена на 245 страницах, состоит из введения, аналитического обзора литературы, описания материалов и методов исследования, пяти глав собственных исследований, заключения и выводов, рекомендаций, а также списка литературы, включающего 62 отечественных и 264 иностранных источника. Работа иллюстрирована 58 таблицами и 23 рисунками.

Во введении отражены актуальность темы, цели и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость работы. В своем диссертационном исследовании Самойлова А.Г. поставила целью повысить

эффективность лечения больных туберкулезом с ШЛУ возбудителя путем разработки алгоритмов ускоренной диагностики и лечения с использованием новых лекарственных препаратов и оценить факторы риска формирования ШЛУ МБТ. Цель и задачи исследования логически обоснованы. В этом же разделе представлены научная новизна, практическая значимость и основные положения, выносимые на защиту.

Первая глава диссертации посвящена подробному анализу литературы по данной проблеме. В ней автор приводит последние данные отечественной и зарубежной медицины, подтверждающие актуальность проблемы. Обзор литературы содержит современные сведения о проблеме лекарственной устойчивости возбудителей различных заболеваний, в т.ч. туберкулеза, причинах и механизмах формирования лекарственной устойчивости, современных методах диагностики и лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью МБТ, а также об эффективности лечения пациентов, страдающих туберкулезом с МЛУ и ШЛУ возбудителя. Обзор литературы хорошо структурирован и обосновывает необходимость проведения данной диссертационной работы.

Во второй главе изложена характеристика больных, включенных в исследование, дается подробное описание диагностических и лечебных методик, таких как ДНК-стриповая технология, химиотерапия. В исследование Самойловой А.Г. включены данные о 2070 больных туберкулезом органов дыхания, в том числе 1658 больных, получавших лечение в противотуберкулезных учреждениях трех субъектов Российской Федерации (Воронежской, Томской и Орловской областях), и 412 пациентов, получавших лечение в ФГБНУ «ЦНИИТ». Использованный объем данных достаточен для достижения цели и решения задач настоящего исследования.

Результаты собственных исследований изложены в четырех главах диссертации. Соискателем проведено выборочное когортное ретроспективное исследование с элементами исследования случай-контроль. Выполнен анализ медицинской документации – историй болезни 412 больных туберкулезом различными клиническими формами туберкулеза легких с бактериовыделением, подтвержденным культуральным методом, получавших лечение в ФГБНУ «ЦНИИТ» в период с 2008 по 2015 гг. Экономическая эффективность подтверждена при проведении анализа «затраты-эффективность» и «влияние на бюджет».

В третьей главе соискатель представила результаты изучения частоты амплификации лекарственной устойчивости при применении стандартных режимов химиотерапии и определению медицинских факторов риска. Для этого были изучены отдаленные результаты лечения 1658 впервые выявленных больных туберкулезом и пациентов с рецидивом туберкулеза, начавших химиотерапию в 2007-2008гг с помощью ретроспективного сплошного когортного исследования.

В четвертой главе представлены результаты изучения частоты дополнительной резистентности к противотуберкулезным препаратам у

больных с МЛУ МБТ и эффективности лечения больных туберкулезом с МЛУ МБТ в зависимости от дополнительной резистентности возбудителя.

Пятая глава посвящена изучению эффективности химиотерапии больных ШЛУ туберкулезом при применении различных схем химиотерапии и экономическому обоснованию новых подходов к лечению.

В шестой главе автором определены факторы, влияющие на эффективность лечения больных туберкулезом с ШЛУ возбудителя, в т.ч. включение различных противотуберкулезных и антибактериальных препаратов и применение молекулярно-генетической ДНК-стриповой технологии. Приведено экономическое обоснование преимуществ новых подходов к диагностике туберкулеза с ШЛУ возбудителя.

В заключении автор приводит достаточно глубокий анализ полученных данных и подводит к выводам и практическим рекомендациям, вытекающим из работы. Выводы научно обоснованы, аргументированы, соответствуют целям и задачам исследования. Рекомендации могут быть использованы в деятельности практических врачей.

Диссертационное исследование написано в стилистическом отношении на хорошем уровне, отражает умение автора четко представлять литературные и собственные данные, обобщать и критически их анализировать. Содержание диссертационной работы показывает, что задачи, поставленные во введении, успешно решены, цель исследования достигнута.

Научная новизна исследования и научных результатов.

В процессе исследования Самойловой А.Г. впервые на большой группе больных (1658 пациентов) определена частота нарастания лекарственной устойчивости МБТ у больных туберкулезом органов дыхания на фоне химиотерапии и ее влияние на эффективность лечения. Соискатель проводила сопоставление частоты амплификации и исходного результата теста лекарственной чувствительности возбудителя, определила медицинские факторы риска развития ШЛУ МБТ.

Впервые показаны характеристики туберкулезного процесса у больных с ШЛУ МБТ, определен полный спектр лекарственной устойчивости этой категории больных.

Соискатель впервые изучила эффективность лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в зависимости от применяемых комбинаций противотуберкулезных и антибактериальных лекарственных препаратов. Значимым моментом дизайна работы следует признать определение влияния применения новой молекулярно-генетической ДНК-стриповой технологии и включения различных противотуберкулезных и антибактериальных препаратов в схемы химиотерапии на эффективность лечения, а также обоснование экономических преимуществ применения новых подходов к диагностике и лечению туберкулеза с ШЛУ МБТ.

Теоретическая и практическая значимость.

Диссертационная работа Самойловой А.Г. имеет научную и практическую значимость. Теоретическая значимость исследования заключается в дополнении теории формирования ШЛУ МБТ, а также в дополнении существующих аспектов теории химиотерапии туберкулеза с ШЛУ возбудителя. Результаты работы могут быть использованы для совершенствования содержания, структуры и методики преподавания высшей школы по специальности «Фтизиатрия», а также специальных курсов, посвященных вопросам лекарственной резистентности микобактерий туберкулеза.

В практической точки зрения важное значение имеют разработанные алгоритмы диагностики туберкулеза с ШЛУ возбудителя и двухэтапного назначения схем лечения у больных туберкулезом легких по результатам определения лекарственной устойчивости M. tuberculosis, которые позволяют повысить эффективность лечения больных. Применение данных новых алгоритмов уравнивает эффективность лечения более тяжелой категории больных с ШЛУ M. tuberculosis с эффективностью лечения больных туберкулезом с МЛУ возбудителя без дополнительной резистентности к фторхинолонам и аминогликозадам/полипептидам. Знание о факторах риска формирования туберкулеза с ШЛУ МБТ позволит снизить частоту ее развития.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

Автор дает четкие рекомендации по составлению схемы химиотерапии туберкулеза с ШЛУ возбудителя при использовании новых технологий диагностики и лечения – молекулярно-генетического ДНК-стрипового метода определения лекарственной устойчивости возбудителя и включения в схемы химиотерапии больных с ШЛУ туберкулезом новых препаратов – бедаквилина и линезолида. При этом она клинически и экономически обосновала целесообразность применения новых технологий, несмотря на их более высокую стоимость.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность.

Работа проведена на высоком методическом уровне, на большой выборке пациентов, с субанализом на выровненных по ключевым признакам подгрупп. Для обоснования научных положений автор провела анализ эффективности диагностики и лечения как по спектру лекарственной устойчивости возбудителя, так и по различным вариантам схем терапии. Автор использовала дифференцированно параметрические и не параметрические методы обработки материала и получила статистически значимые результаты. Для оценки влияния факторов на эффективность лечения соискатель использовала методику определения отношения шансов.

Все это позволяет считать научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованными, а полученные результаты – достоверными.

Автореферат соответствует тексту диссертации, отражает основные положения диссертационной работы. По материалам диссертации опубликовано 54 печатных работы, в том числе в 16 научных журналах и изданиях, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки РФ для опубликования основных научных результатов диссертаций. Результаты работы представлены на международных и отечественных научных конгрессах и конференциях, внедрены в практику в ряде противотуберкулезных учреждений страны, используются в педагогической работе.

Принципиальных замечаний по работе нет. В процессе ознакомления с диссертацией возникли некоторые замечания, которые имели редакционный характер и не снизили высокое качество работы.

Возникли вопросы, на которые хотелось бы получить ответы:

1. Почему циклосерин ассоциируется с высокой эффективностью лечения, а ПАСК не ассоциируется?

2. Почему соискатель предлагает использовать схемы лечения с комбинацией линезолида и бедаквилина, если в исследовании показана довольно высокая эффективность лечения больных ШЛУ ТБ в схемах с линезолидом без бедаквилина?

3. По каким критериям происходил отбор больных для назначения различных схем ШЛУ ТБ и насколько это этично, если есть схемы с более эффективными и менее эффективными комбинациями.

Заключение

Диссертация Самойловой Анастасии Геннадьевны на тему: «Эффективность комплексного лечения больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя и причины ее формирования», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании материалов проведенного исследования решена научно-практическая проблема повышения эффективности лечения больных с ШЛУ возбудителя путем разработки алгоритма составления режима химиотерапии с использованием новых лекарственных препаратов на основании современного молекулярно-генетического метода. Совокупность разработанных положений можно квалифицировать как научное достижение, имеющее важное значение для медицинской науки. Представленная диссертация полностью соответствует пункту 9 постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. №842 “О порядке присуждения ученых степеней”, а

автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия.

Заведующая курсом фтизиатрии кафедры факультетской терапии
БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры
«Сургутский государственный университет»
Д.м.н., профессор Кузьмина Наталья Владимировна

Адрес 628412, Тюменская область, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, г. Сургут, пр. Ленина, д. 1
Телефон: (3462) 76-29-00,
Электронный адрес: secretar@surgu.ru

19 октября 2017г.