

ОТЗЫВ

официального оппонента Шовкун Людмилы Анатольевны на диссертацию Филиппова Алексея Вениаминовича «Эффективность и безопасность режимов химиотерапии туберкулеза, включающих бедаквилин и антибактериальные препараты широкого спектра действия» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия

Актуальность темы диссертационной работы

В настоящее время эффективность лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, существенно ниже, чем других категорий больных, что является важной проблемой фтизиатрии.

С появлением новых противотуберкулезных препаратов и использованием антибактериальных препаратов широкого спектра с антимикобактериальной активностью для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза возникают новые возможности в лечении этой категории больных. Однако выбор наиболее рациональных подходов к применению новых для фтизиатрии препаратов является сложной задачей и требует всестороннего изучения.

Возможность длительного применения новых препаратов с точки зрения безопасности и переносимости, особенно важна у пациентов, имеющих различные отягощающие факторы, этих пациентов, как правило, не включают в исследования режимов химиотерапии.

Таким образом, диссертация Филиппова А.В. посвящена актуальной и важной проблеме фтизиатрии – повышению эффективности лечения больных туберкулезом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя за счет разработки и внедрения режимов химиотерапии, основанных на новых принципах формирования с включением бедаквилина.

Целью исследования явилось повышение эффективности лечения больных туберкулезом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя за счет разработки принципов формирования и реализации режимов химиотерапии, включающих бедаквилин и антибактериальные препараты широкого спектра с антимикобактериальной активностью.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Положения, выносимые на защиту, позволяют полно раскрыть содержание диссертационного исследования и соответствуют формуле специальности: 14.01.16 – фтизиатрия. Обоснованность исследования подтверждается комплексным изучением проблемы с хорошим анализом литературы посвященной этой теме, включающей метаанализы зарубежных авторов. Автор корректно использует научные методы обоснования полученных результатов и логично вытекающих из них выводов и рекомендаций.

Филиппов А.В. использует современные научные статистические методы для обоснования полученных результатов, выводов и рекомендаций. Автор проанализировал статистически значимое количество наблюдений (315 больных туберкулезом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью МБТ). Дизайн работы хорошо спланирован, использовались различные методы: открытое нерандомизированное проспективное исследование и ретроспективное когортное исследование окончательных результатов традиционных курсов химиотерапии у больных туберкулезом с МЛУ возбудителя.

При анализе данных: использованы методы параметрической и непараметрической статистики, реализуемые с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 23.0. Для удобства сравнения с аналогичными исследованиями широко использованы 95%-ные доверительные интервалы частот (95%ДИ). Для оценки влияния на исходы лечения различных факторов вычисляли отношение шансов (ОШ), а в когортном исследовании эффективности различных режимов химиотерапии – отношение рисков (ОР). Все статистические тесты выполняли на двухстороннем уровне статистической значимости, равном 0,05.

Это позволило автору получить статистически и клинически значимые результаты. Автор сформулирован 5 положений, выносимых на защиту. Следует отметить тщательный многофакторный анализ материала, что позволяет аргументировать все научные положения исследования, которые обоснованы и полно раскрыты. Рекомендации логичны и последовательны, отражают цель и задачи исследования, проведен тщательный анализ и интерпретация большого объема полученных данных в контексте отечественного и мирового опыта.

Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленной цели и задачам, четко сформулированы, имеют важное научное и практическое значение. Практические рекомендации изложены конкретно и могут служить руководством в

клинической практике врачей – фтизиатров при организации лечения больных туберкулезом.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации

Диссертационное исследование Филиппова А.В. обладает несомненной научной новизной.

Впервые во фтизиатрии обоснована необходимость режимов, базирующихся на новом противотуберкулезном препарате бедаквилин, в лечении туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. В результате исследования установлено, что режимы, сформированные на основании первоочередного включения бедаквилина, демонстрируют высокую эффективность и безопасность.

Впервые автор разработал методику и внедрил принципиально новые данные по формированию высокоэффективной комбинации ПТП, основанной на использовании бедаквилина.

Впервые доказана высокая эффективность и безопасность новых режимов химиотерапии, сформированных на основе бедаквилина, длительностью более 24 недель; установлено, что увеличение длительности приёма бедаквилина свыше нормативного срока (24 недели) связано с повышением эффективности при достаточном уровне безопасности.

Впервые доказана возможность и необходимость комбинированного лечения больных туберкулезом бедаквилином и другими препаратами сверх нормативных сроков применения.

Впервые проведен многофакторный анализ, где выявлены факторы, независимо влияющие на эффективность лечения по предложенным схемам. Установлено, что спектр лекарственной устойчивости к остальным противотуберкулезным препаратам, в том числе наличие МЛУ и ШЛУ МБТ достоверного влияния на эффективность новых режимов не оказывают. В результате Соискателем определены группы пациентов, нуждающихся в назначении новых препаратов.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов

Диссертационная работа А.В. Филиппова имеет большую научную и практическую значимость. Теоретическая значимость заключается в ряде принципиально новых существенных положений о высокоэффективных режимах химиотерапии, основанных на применении бедаквилина у больных туберкулезом органов дыхания, представляющих наибольшую сложность при химиотерапии туберкулеза. Проведенное научное исследование позволило обосновать необходимость и возможность длительного

использования бедаквилаина и линезолида в составе режима химиотерапии, при условии хорошей переносимости, который не следует ограничивать шестью месяцами – прием этих препаратов возможно распространить на всю интенсивную фазу лечения, а при отсутствии возможности комбинированного лечения после её окончания – и на фазу продолжения курса химиотерапии.

Автор научно обосновал и выделил независимые значимые факторы риска неэффективности курса лечения, что позволяет детализировать и индивидуально подобрать схемы лечения больных с МЛУ и ШЛУ возбудителя.

Практическая значимость работы тесно связана с теоретической составляющей и представляет большой интерес: автор разработал метод оценки и прогнозирования приверженности пациентов к индивидуализированному лечению, с указанием на наиболее частые и сложные с точки зрения прогноза нежелательные побочные реакции: нейротоксические, кардиотоксические, ототоксические и гепатотоксические. С целью их раннего выявления и минимизации последствий автор указывает на обеспечение систематического постоянного контроля неврологов, кардиологов, гастроэнтерологов, а также за состоянием продолжительности электрической систолы миокарда желудочков сердца с определением величины скорректированного интервала QT.

Решение проблемы повышения эффективности химиотерапии больных туберкулезом с МЛУ возбудителя за счет реализации предложенной методики формирования режимов создает условия для сокращения числа неэффективно леченных больных, излечения части пациентов с хроническим течением туберкулеза, и, как следствие, сокращение популяции больных туберкулезом с МЛУ МБТ и повышению уровня эпидемиологического и социального благополучия.

Структура и основное содержание работы

Диссертация А.В. Филиппова имеет общепринятую структуру, изложена на 196 страницах машинописного текста, иллюстрирована 43 таблицами и 12 рисунками, состоит из введения, обзора литературы, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Список литературы содержит 193 источника: 63 отечественных и 130 зарубежных авторов. Материалы диссертации доложены на Съезде фтизиатров России (г. Владикавказ), всероссийских и международных конгрессов и конференций. По теме диссертации опубликовано 20 печатных работ, в том числе четыре статьи опубликованы в иностранных журналах, входящих в международные базы цитирования Scopus и Web of Science и четыре статьи в журналах, включенных в Перечень ведущих рецензируемых

научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций.

Во введении обоснована актуальность темы диссертационного исследования, сформулированы цель, задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту, апробация и внедрение результатов исследования, публикации, а также сведения о структуре и объеме диссертации.

Обзор литературы отражает актуальность избранной темы исследования, знание автором отечественной, зарубежной литературы. Показана важность и актуальность проблемы лечения больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, проанализированы результаты новых режимов химиотерапии (на основании метаанализов), определены основные направления для дальнейшего изучения этой проблемы. Показано, что нет единого мнения о формировании режимов химиотерапии больных туберкулезом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, включающих бедаквилин и антибактериальные препараты широкого спектра с антимикобактериальной активностью. В доступных литературных источниках отсутствуют четкие данные о возможности продления сверх предусмотренного инструкцией срока приема большинства препаратов, используемых для лечения туберкулеза с ЛУ МБТ, на протяжении, как минимум, интенсивной фазы режима химиотерапии.

В главе 2 представлена характеристика материала и методов исследования. Дизайн исследования подробно изложен и опирается на сложившуюся успешную практику исследований real-life. Другим разделом работы является ретроспективно-проспективное когортное исследование, выполненное для сравнения эффективности новых режимов с режимами применявшимися ранее. Автором описаны критерии включения и невключения в исследование, процедура отбора больных для включения в исследование, подробно описан алгоритм формирования режимов химиотерапии. Детально показаны критерии эффективности и безопасности лечения. Исследование проведено на базе клиник и филиалов проведено на базе ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» в период с 2014 г. по 2019 г, включено 315 пациентов больных туберкулезом органов дыхания. Дана характеристика больных, включенных в исследование. Были включены все категории пациентов, в том числе с хроническим и гиперхроническим течением процесса, пациенты с широким спектром коморбидности (алкогольная зависимость, энцефалопатия, сахарный диабет). Более чем у половины пациентов – 52,4% (162 чел.) установлена широкая лекарственная устойчивость МБТ, у 12,7% (40 чел.) – чувствительность была сохранена

только к 1-2 ПТП, а ещё у – двоих – тотальная. Более половины пациентов ранее получали лечение, оказавшееся неэффективным – 50,8% (160 чел.), а 20 чел. включены в исследование после перерыва лечения. Ключевым отличием настоящего исследования от других исследований, проведенных как в России, так и в мире, является то, что оно выполнено на репрезентативной выборке пациентов (315 чел.), прослеженной на протяжении не менее 24 месяцев от начала лечения по новому режиму химиотерапии. При этом был обеспечен максимально широкий доступ больных к новым режимам химиотерапии туберкулеза за счет резкого сокращения критериев невключения по сравнению с ранее проведенными клиническими исследованиями препарата бедаквилин. Подробно описаны методы исследования, которые применялись, методы статистической обработки данных.

В главе 3 обосновано назначение исследуемых новых режимов химиотерапии. Подробно описаны спектры лекарственной устойчивости МБТ, выделенных от пациентов, дан анализ спектра непереносимости препаратов у ранее леченных от туберкулеза, подробно охарактеризована сопутствующая патология, препятствующая назначению ряда препаратов. Вывод, сделанный автором, заключается в том, что более четверти включенных в исследование больных нуждались в назначении новых ПТП по причинам, не связанным с ЛУ МБТ.

Глава 4 посвящена изучению эффективности и безопасности новых режимов химиотерапии туберкулеза по сравнению с контрольной группой (со стандартными режимами ХТ). Автором оценены результаты лечения на этапе интенсивной фазы лечения и на этапе окончания основного курса лечения в обеих группах. По итогам главы сделаны выводы: 1. Исследуемые режимы в основной группе демонстрируют высокую эффективность и позволяют добиться прекращения бактериовыделения к 24-й неделе лечения у 78,4% пациентов, а к концу 24 месяцев успешный исход лечения зафиксирован у 73,3% пациентов, при наличии значимых факторов риска неэффективности лечения у большинства пациентов. Нежелательные побочные реакции в ходе реализации новых режимов химиотерапии встречаются у 69,5% больных, но только у 27,6% достигают III – IV степени тяжести, а спектр НПР не отличается от спектра при использовании традиционных ПТП резерва; из-за НПР приём бедаквилина был прекращен только в 2,2% случаев. Продление приёма бедаквилина сверх 24 недель на период всей интенсивной фазы режима химиотерапии и, при наличии показаний, на фазу продолжения достоверно снижает риск неблагоприятного исхода курса лечения и снижает риск летального исхода, при этом увеличение длительности приёма бедаквилина не сопровождается увеличением числа НПР.

Показано, что в основной группе пациентов наблюдался более высокий результат по эффективности основного курса лечения, включая пациентов с наличием традиционно выделяемых факторов высокого риска неблагоприятного исхода, таких как хроническое течение туберкулеза, широкий спектр лекарственной устойчивости и безуспешное предыдущее лечение.

В главе 5 дан анализ факторов, влияющих на эффективность новых режимов химиотерапии (с применением многофакторного анализа) с выделением 5 групп факторов риска, независимо влияющих на исход лечения. Многофакторный анализ показал, что большинство из них оказались взаимозависимыми и самостоятельное значение имели только четыре фактора.

На окончательную эффективность курсов лечения, сформированных на новых принципах, определяющее положительное влияние (независимо друг от друга и прочих факторов) оказывают: хорошая приверженность пациентов к лечению, МИК бедаквилина 0,06 мкг/мл и ниже, установленная для культуры МБТ на среде 7Н11, а МИК бедаквилина, превышающая 0,06 мкг/мл на среде 7Н11, значимо сокращает возможности режима на нем основанного. Независимое негативное влияние оказывает также злоупотребление пациента алкоголем и неэффективное лечение туберкулеза более года до включения в исследование

Доказано, что спектр лекарственной устойчивости к остальным ПТП, в том числе наличие МЛУ и ШЛУ МБТ, достоверного влияния на эффективность новых режимов влияния не оказывает. Ключевым препаратом в комбинации с бедаквилином является линезолид, его включение повышает шансы благоприятного исхода в 3,6 раза через 24 недели лечения и в 2,5 раза в конце основного курса химиотерапии. Только два фактора не связанные с риском неэффективного лечения повышают риск летального исхода: наличие сердечно-сосудистой патологии до назначения Vdq и наличие дыхательной недостаточности, как правило, обусловленной тяжестью основного заболевания – туберкулеза легких.

Проведенное исследование демонстрирует, что режимы химиотерапии, сформированные на новых принципах, нивелируют значение отдельных элементов комбинации. Кроме того, значение спектра устойчивости МБТ, при сохранении чувствительности к бедаквилину и линезолиду, существенно снижается.

Заключение логично подводит итог проведенного исследования, где кратко и последовательно отражены все разделы диссертационного исследования. Девять выводов и четыре практических рекомендации соответствуют цели и задачам научной работы.

При проведении исследования установлено, что значимо повысить эффективность лечения больных с МЛУ/ШЛУ МБТ за счет применения режимов химиотерапии, основанных на разработанных принципах формирования новой схемы ПТП с включением новых препаратов возможно. Данные рекомендации необходимо использовать в деятельности врачей фтизиатров.

Результаты диссертационного исследования используются в работе клиник и филиалов ГБУЗ города Москвы МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ, а также внедрены в учебный процесс кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ и используются в материалах лекционного курса и практических занятий со слушателями, проходящими обучение на кафедре.

Следует отметить хороший литературный язык и грамотность автора, отличную иллюстрацию работы рисунками, таблицами, графиками. По построению, объему, оформлению и изложению материала диссертация полностью соответствует требованиям ВАК. Автореферат диссертации, а также 20 печатных работ, в том числе 4 статьи в журналах, включенных в "Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий", рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для опубликования основных научных результатов диссертации, 3 из которых опубликованы в журналах из международной базы цитирования Scopus; 4 статьи опубликованы в иностранных журналах, входящих в международные базы цитирования Scopus и Web of Science, полностью отражают основные положения работы.

Результаты исследования доложены на доложены на 14 Российских конференциях и конгрессах в том числе с международным участием, Съезде фтизиатров России и на 6 международных форумах.

Конкретные рекомендации по использованию выводов и результатов диссертации

Результаты диссертационного исследования Филиппова А.В. имеют большое теоретическое и практическое значение. Предложенные автором, режимы химиотерапии, сформированные по новым принципам и включающие новый противотуберкулезный препарат бедаквилин, обладают большей эффективностью в сравнении с существующими режимами химиотерапии и обладают не меньшей безопасностью в сравнении с стандартными режимами химиотерапии, в том числе и при увеличении сроков приёма бедаквилина. Они внедрены в научно-организационную, методическую и клиническую работу ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», используются в повседневной работе в медицинских организациях Департамента здравоохранения города Москвы (филиалах и подразделениях ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с

туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы)), а также могут использоваться в программах дополнительного профессионального образования по специальности «Фтизиатрия».

Реализация предложений, обоснованных диссертантом и внедрение основных положений, выводов диссертационного исследования в практическую деятельность профильных учреждений здравоохранения позволит существенно повысить эффективность лечения наиболее сложной категории больных и сократить бремя туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя.

Автореферат диссертации соответствует всем требованиям к его оформлению, а также содержанию и выводам диссертации. Принципиальных замечаний по диссертации и автореферату нет. Есть пожелание – по материалам диссертации написать методические рекомендации для врачей фтизиатров Российской Федерации по новым режимам химиотерапии, сформированных по новым принципам и включающие новый противотуберкулезный препарат бедаквилин.

Личное участие соискателя в получении результатов

Личный вклад соискателя состоит в разработке идеи, создании дизайна исследования, получении результатов, изложенных в диссертации, в непосредственном участии в проведении исследования на каждом его этапе (обследовании, назначении режимов химиотерапии, наблюдении за процессом лечения и оценке его результатов у больных туберкулезом с МЛУ МБТ), подготовкой публикаций и текста диссертации. Следует отметить активное личное участие автора в процессе ведения пациентов с МЛУ и ШЛУ, позволившее сфокусировать работу на решении наиболее актуальных в клинической практике проблем.

Заключение

Диссертационная работа Филиппова Алексея Вениаминовича на тему «Эффективность и безопасность режимов химиотерапии туберкулеза, включающих бедаквилин и антибактериальные препараты широкого спектра действия», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 - фтизиатрия, является масштабной законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена важная научная и социальная проблема медицинской помощи населению города Москвы при туберкулезе легких, вызванных микобактериями с множественной и широкой лекарственной устойчивостью. Предложена научно обоснованная методология применения режимов химиотерапии, построенных на новых принципах формирования, что имеет важное значение для фтизиатрии и решает актуальную научную и практическую проблему – повышение

