

О Т З Ы В

официального оппонента на диссертационную работу Филиппова Алексея Вениаминовича на тему **«ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ РЕЖИМОВ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА, ВКЛЮЧАЮЩИХ БЕДАКВИЛИН И АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ШИРОКОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ»**, представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия

Актуальность темы исследования. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ МБТ) продолжает оставаться сложной клинической и организационной проблемой фтизиатрии. В настоящее время эффективность лечения больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя остается существенно ниже, чем пациентов с сохраненной чувствительностью МБТ. Для решения этой проблемы недостаточно только новых противотуберкулезных препаратов (ПТП). Необходимо выработать наиболее рациональные, с точки зрения эффективности и безопасности, подходы к применению новых препаратов, обоснование их наиболее рационального комбинирования с уже существующими противотуберкулезными средствами. Сдерживающим фактором является ограниченная разрешенная длительность применения большинства препаратов, используемых для лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя. С учетом вышеизложенного, актуальность темы диссертационной работы Филиппова А.В. не вызывает сомнения.

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. Для достижения цели были сформулировано 4 задачи, соответствующих основным разделам диссертационного исследования.

Достоверность и степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций базируется на

четкой постановке цели и задач исследования, использованием современных методов исследования, а также тщательным анализом и интерпретацией полученных данных с использованием современных методов статистической обработки. Объем клинических наблюдений и полнота проведенных исследований являются достаточными для получения достоверных и значимых результатов.

Научная новизна. Впервые обоснована необходимость режимов, базирующихся на новом противотуберкулезном препарате бедаквилине, в лечении туберкулеза с МЛУ/ШЛУ возбудителя. Впервые разработана и внедрена методика формирования высокоэффективной комбинации ПТП, основанной на использовании бедаквилина. Впервые доказана высокая эффективность и безопасность новых режимов химиотерапии, сформированных на основе бедаквилина. Впервые доказана возможность и необходимость комбинированного лечения больных туберкулезом бедаквилином и другими препаратами сверх нормативных сроков применения. Впервые выявлены факторы, в наибольшей степени влияющие на эффективность лечения с применением новых режимов химиотерапии.

Теоретическая и практическая значимость работы. Разработаны новые высокоэффективные режимы химиотерапии, основанные на применении бедаквилина, у наиболее сложной категории больных туберкулезом органов дыхания. Обоснована необходимость и возможность применения бедаквилина в течение всей интенсивной фазы курса химиотерапии и в фазе продолжения. Выделены наиболее часто встречающиеся значимые нежелательные побочные реакции, купирование которых позволит повысить эффективность лечения. Разработан и внедрен метод оценки и прогнозирования приверженности пациентов к лечению для индивидуализации подхода к организации лечения пациентов. Выделены независимые значимые факторы риска неэффективности курса лечения, основанного на применении бедаквилина.

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации, состоит в непосредственном участии в проведении исследования на каждом его этапе. Автор принимал непосредственное участие в обследовании,

назначении исследуемых режимов химиотерапии, наблюдении за процессом лечения и оценке его результатов у больных туберкулезом с МЛУ МБТ, получавших новые режимы химиотерапии с включением бедаквилина и антибактериальных препаратов широкого спектра действия.. Диссертация и автореферат написаны автором лично.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации, мнение о научной работе соискателя в целом. Достоинством диссертационной работы Филиппова А.В. является то, что результаты диссертации базируются на достаточной выборке пациентов (315 больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ/ШЛУ МБТ с наличием показаний для назначения новых ПТП) и глубоком анализе полученных данных с применением современных методов статистической обработки данных.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа Филиппова А.В. построена по традиционному плану, изложена на 196 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы включает 193 источника, в том числе 63 отечественных и 130 иностранных авторов. Работа проиллюстрирована 43 таблицами и 12 рисунками.

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

Обзор литературы освещает текущее состояние проблемы лечения больных туберкулезом с МЛУ возбудителя и состоит из разделов, посвященных общей характеристике проблемы, особенностям туберкулеза с устойчивостью МБТ, дана характеристика режимов химиотерапии и процесса их формирования в ретроспективе, освещена безопасность и эффективность лечения больных туберкулезом с МЛУ МБТ. В литературном обзоре дано подробное описание использования для лечения туберкулеза бедаквилина, линезолида,

фторхинолонов, дан анализ результатов изучения новых режимов химиотерапии, определены основные направления для дальнейшего изучения этой проблемы. Представленный анализ литературы свидетельствует об актуальности избранной темы исследования и правильной постановке задач исследования для изучения вопросов, ещё не освещённых в литературе.

В Главе 2 представлена характеристика материалов и методов исследования. Выбор дизайна исследования как открытого и нерандомизированного убедительно обоснован автором и опирается на сложившуюся успешную практику исследований real-life и pragmatic study. Кроме того, для сравнения эффективности новых режимов с применявшимися ранее проведено ретроспективно-проспективное когортное исследование.

Автором подробно описан алгоритм формирования режимов химиотерапии, основанных на приоритетном включении бедаквилина. Описаны критерии включения и невключения в исследование, процедура отбора больных для включения в исследование. Подробно и ясно описаны критерии эффективности и безопасности лечения.

Исследование проведено на базе клиник и филиалов ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» ДЗМ в период с 2014 г. по 2019 г. Дана характеристика 315 больных туберкулезом органов дыхания, включенных в исследование. В исследование были включены все категории пациентов, в том числе с хроническим и гиперхроническим течением процесса; с широким спектром коморбидности, наличием МЛУ/ШЛУ, а также тотальной устойчивости возбудителя, неэффективным предыдущим курсом лечения, а также прервавшие лечение.

Представлено подробное описание методов исследования, которые применялись в отношении пациентов, включенных в исследование. Указаны методы статистической обработки полученных данных.

В Главе 3 представлено обоснование назначения новых режимов химиотерапии и дана подробная характеристика пациентов, которым были назначены эти режимы. Подробно описаны изученные спектры лекарственной устойчивости МБТ, выделенных от пациентов, проанализирован спектр

непереносимости препаратов у ранее леченных от туберкулеза, дана подробная характеристика сопутствующей патологии, препятствующей назначению ряда препаратов. Автором сделан вывод о том, что более четверти включенных в исследование больных нуждались в назначении новых ПТП по причинам, выходящим за рамки лекарственной устойчивости МБТ.

В Главе 4 представлены данные об изучении эффективности и безопасности режимов химиотерапии туберкулеза, основанных на первоочередном включении новых ПТП. Автор оценил результаты лечения на этапе интенсивной фазы лечения и на этапе завершения всего курса лечения. Автором сделаны следующие выводы: Режимы, сформированные на основании первоочередного включения бедаквилина с добавлением линезолида, фторхинолона и циклосерина, демонстрируют высокую эффективность и обеспечивают прекращение бактериовыделения к 24-й неделе лечения у 78,4% пациентов и успешный исход лечения у 73,3% пациентов, несмотря на наличие у большинства пациентов значимых факторов риска неэффективности и их сочетаний.

Побочные эффекты новых режимов химиотерапии встречаются у 69,5% больных, но достигают III – IV степени тяжести только у 27,6%, причем спектр НПР не отличается от такового при использовании традиционных ПТП резерва; приём бедаквилина приходится прекращать из-за НПР только в 2,2% случаев.

Увеличение длительности 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, причем увеличение длительности приёма бедаквилина свыше 24 недель (вплоть до 12 месяцев) не приводит к увеличению числа НПР.

В Главе 5 проанализированы факторы, влияющие на эффективность новых режимов химиотерапии, в том числе проведен многофакторный анализ, по результатам которого выделены факторы независимо влияющие на исход лечения. В итоге автором сделаны следующие выводы: При реализации режимов химиотерапии, включающих бедаквилин, достоверная связь с неблагоприятным результатом установлена для множества факторов, однако при многофакторном

анализе 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; независимое негативное влияние оказывает злоупотребление пациента алкоголем и неэффективное лечение туберкулеза более года до включения в исследование. Спектр 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.

В Заключении кратко отражены все разделы диссертационного исследования. Выводы и практические рекомендации соответствуют цели, задачам и вытекают из данных, полученных в результате научного исследования.

По материалам диссертации опубликовано 20 научных работ, в том числе, 4 - в журналах, включённых в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки РФ для опубликования основных научных результатов диссертаций; 4 статьи опубликованы в иностранных журналах, входящих в международные базы цитирования Scopus и Web of Science. Материалы диссертационного исследования обсуждались на ряде научных форумов, в т.ч. международных. Результаты диссертационного исследования используются в работе клиник и филиалов ГБУЗ 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.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности: 14.01.16 - фтизиатрия - области медицинской науки о туберкулезе, как инфекционном

заболевании человека, области исследования согласно паспорту научной специальности п. 3 (Лечение туберкулеза органов дыхания: химиотерапия, патогенетическая терапия, санаторно-курортное лечение, амбулаторная химиотерапия, организационные формы проведения химиотерапии, реабилитационное лечение туберкулеза и его последствий).

Связь темы диссертационной работы с планом научных работ организации. Исследование являлось частью комплексной программы научных исследований МНПЦБТ ДЗМ «Разработка новых стандартов и протоколов лечения больных туберкулезом на основе усовершенствованных схем химиотерапии. Совершенствование методов профилактики, диагностики и лечения побочных реакций химиотерапии. Новые протоколы раннего выявления туберкулеза у детей и взрослых. Совершенствование методов лечения больных внелегочными формами туберкулеза»; номер госрегистрации 01201457861.

Автореферат диссертационной работы соответствует всем требованиям к его оформлению, а также содержанию и выводам диссертации.

Работа выполнена на высоком современном научном и методическом уровне.

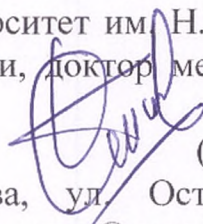
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертация 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 законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи – повышения эффективности химиотерапии туберкулеза с множественной и широкой устойчивостью возбудителя за счет реализации предложенных автором режимов химиотерапии, построенных на новых принципах формирования схем, включающих бедаквилин и антибактериальные препараты широкого спектра с антимикобактериальной активностью, что имеет важное значение для фтизиатрии.

По актуальности, научной новизне, практической значимости, объему клинических исследований, научно-методическому уровню, структуре и объему диссертация Филиппова А.В. «Эффективность и безопасность режимов химиотерапии туберкулеза, включающих бедаквилин и антибактериальные препараты широкого спектра действия», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, соответствует требованиям п. 9, 10 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335), предъявляемых к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ему искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой фтизиатрии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор Стаханов Владимир Анатольевич.



(В.А. Стаханов)

Почтовый адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1, телефон: 8(495)4348464, 8(499)1208295, e-mail: rsmu@rsmu.ru, stakhanov03@rambler.ru, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Подпись зав. кафедрой фтизиатрии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, д.м.н., профессора Стаханова В.А. удостоверяю.

