

«УТВЕРЖДАЮ»

И. о. проректора по научной работе  
ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ  
им. В.И. Разумовского Минздрава России

А.С. Федонников

« 11 » \_\_\_\_\_ 2020

**ОТЗЫВ**

ведущей организации о научно-практической ценности диссертации Филиппова Алексея Вениаминовича «Эффективность и безопасность режимов химиотерапии туберкулеза, включающих бедаквилин и антибактериальные препараты широкого спектра действия», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия

#### **Актуальность исследования**

Диссертационное исследование Филиппова А.В. выполнено на актуальную тему, так как направлено на повышение эффективности лечения больных туберкулезом (ТБ) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя за счет разработки режимов химиотерапии, основанных на новых противотуберкулезных препаратах. МЛУ-ТБ является важнейшей проблемой современной фтизиатрии, вышедшей в настоящее время на одно из первых мест. Туберкулез с лекарственной устойчивостью продолжает оставаться кризисом общественного здравоохранения. [World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2018]. Значительное число случаев МЛУ-ТБ приходится на Индию и Китай, в которых сконцентрировано почти 35% всех больных туберкулезом с МЛУ. Россия является третьей страной, имеющей значительное число больных туберкулезом с МЛУ. МЛУ-ТБ представляет большую эпидемиологическую опасность, значительно снижает эффективность лечения и приводит к большим экономическим затратам.

В последние годы в России и в мире наблюдается неблагоприятная тенденция, характеризующаяся расширением спектра лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза; возрастает количество больных с



широкой и даже тотальной лекарственной устойчивостью возбудителя, что крайне негативно сказывается на результативности лечения. До появления новых противотуберкулезных препаратов применение менее эффективных и более токсичных противотуберкулезных средств второго ряда требовало длительных сроков лечения (до 24 месяцев) и сопровождалось выраженными побочными эффектами, что приводило к досрочному прекращению химиотерапии пациентами и обуславливало расширение спектра устойчивости МБТ. С появлением новых противотуберкулезных препаратов встал вопрос о наиболее рациональном их применении. В этом контексте разработка режимов химиотерапии, включающих новые препараты, является актуальной проблемой современной фтизиатрии, что нашло отражение в данном диссертационном исследовании.

#### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Объективность и обоснованность научных положений и рекомендаций, сформулированных в диссертации определяется использованием адекватных методических подходов к решению поставленных задач. Автор полностью обосновал и раскрыл актуальность исследования, его научную и практическую значимость, четко обозначил цель и задачи исследования. Цель исследования сформулирована как 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 поставлены четыре задачи, включая разработку основных принципов формирования режимов химиотерапии больных с МЛУ и ШЛУ туберкулезом при невозможности составления достаточной комбинации противотуберкулезных препаратов, изучение эффективности и безопасности режимов химиотерапии, включающих бедаквилин, определение возможности увеличения длительности применения



бедаквилина свыше 24 недель, изучение факторов, влияющих на эффективность режимов химиотерапии при МЛУ и ШЛУ туберкулезе. Разрешение поставленных задач позволило автору сделать 9 выводов, которые отражают основные результаты исследования. В частности, было установлено, что при формировании новых режимов химиотерапии ведущим показанием для назначения новых ПТП был спектр лекарственной устойчивости – у 73,7% сохранена чувствительность лишь к 4 ПТП и менее, причем чувствительность менее чем к 3 ПТП выявлена у 35,9%; более четверти включенных в исследование больных – 83 чел. (26,3%) нуждались в назначении новых препаратов в связи с наличием противопоказаний и непереносимостью ряда ПТП. Режимы, сформированные на основании включения бедаквилина, линезолида, фторхинолона и циклосерина имели высокую эффективность (прекращение бактериовыделения к 24-й неделе лечения у 78,4% пациентов и успешный исход лечения (к концу 24 месяцев) – у 73,3% больных). Новые режимы химиотерапии отличались относительной безопасностью, побочные эффекты наблюдались у 69,5% пациентов, но были преимущественно не тяжелыми и спектр нежелательных реакций не отличался от применения традиционных противотуберкулезных препаратов резервного ряда. Увеличение длительности приёма бедаквилина сверх 24 недель достоверно снижало риск неблагоприятного исхода курса лечения (ОШ=2,9) и снижало риск летального исхода (ОШ=5,0), причем увеличение длительности приёма бедаквилина свыше 24 недель – вплоть до 12 месяцев – не приводило к увеличению числа НПР.

Выборка содержит репрезентативное количество наблюдений. Проведено открытое нерандомизированное проспективное исследование за 315 пациентами, находившимися под наблюдением филиалов и структурных подразделений ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы». Для сравнения эффективности новых и ранее реализуемых режимов этиотропного лечения проведено ретроспективное когортное исследование окончательных



результатов традиционных курсов химиотерапии больных с МЛУ возбудителя с использованием базы данных «Регистр больных туберкулезом города Москвы» и «Анализ эффективности работы стационара фтизиопульмонологического профиля (229 пациентов основной и 398 больных контрольной группы). В исследовании наряду с традиционными методами (физикального, инструментального и лучевого обследования) использовались современные микробиологические (посевы мокроты с исследованием лекарственной чувствительности МБТ в автоматизированной системе ВАСТЕС™ MGIT™ 960 к препаратам основного и резервного ряда, включая бедаквилин) и молекулярно-генетические методы (биочип-технологии, Россия и GenoType MTBDRsl» (HainLifescience), Германия).

Результаты диссертационного исследования статистически обработаны с применением компьютерной программы Microsoft Office Excel. Соискателем создана персональная база данных пациентов, находившихся под наблюдением. Используются методы параметрической и непараметрической статистики с применением программ IBM SPSS Statistics 23.0. Для сравнения результатов применялись методы (95%-ные доверительные интервалы частот (95% ДИ), отношение шансов (ОШ), отношения рисков (ОР) и другие).

Таким образом, объем изучаемого материала и современные методы исследования в полной степени достаточны для обоснования научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, которые отражают поставленные задачи, научно аргументированы, согласованы и логично следуют из полученных результатов.

### **Достоверность и новизна**

Диссертационное исследование Филиппова А.В. обладает научной новизной. Автором получены новые и ранее не изученные данные, позволившие научно и аргументированно обосновать принципы и методики формирования режимов химиотерапии с использованием противотуберкулезного препарата бедаквилина, доказать высокую



эффективность и безопасность этих режимов, выявить дополнительные факторы, влияющие на их результативность.

Соискателем получены новые данные о том, что пациенты, нуждающиеся в современных режимах химиотерапии, отличаются совокупностью клинических проблем, ограничивающих возможности формирования режимов лечения и характеризуются значительной долей ШЛУ МБТ (52,4% случаев), наличием непереносимости и противопоказаний к назначению от одного до восьми ПТП (59,4%), длительным течением туберкулеза (более 2 лет – 47,9%), наличием распространенных двусторонних легочных процессов (46,0%), деструктивных изменений в легких (83,2%) и неэффективными курсами лечения в прошлом (50,8%). В то же время более четверти включенных в исследование больных – 83 чел. (26,3%) нуждались в назначении новых препаратов в связи с наличием противопоказаний и непереносимостью ряда ПТП. Установлено, что режимы, сформированные на основании первоочередного включения бедаквилина с добавлением линезолида, фторхинолона и циклосерина обладают высокой эффективностью. На окончательную результативность курсов лечения, сформированных на новых принципах, определяющее положительное влияние (независимо друг от друга и прочих факторов) оказывают: хорошая приверженность пациентов к лечению (ОШ=7,9), МИК бедаквилина 0,06 мкг/мл и ниже, установленная для культуры МБТ на среде 7Н11 (ОШ=10,7); негативное влияние оказывает злоупотребление алкоголем (ОШ=2,7) и неэффективное лечение туберкулеза более года до включения в исследование (ОШ=2,6). Ключевым препаратом в комбинации с бедаквилином является линезолид, его назначение повышает шансы благоприятного исхода в 3,6 раза через 24 недели лечения и в 2,5 раза в конце основного курса химиотерапии.

Принципиальной «находкой» является факт отсутствия достоверного влияния на эффективность новых режимов спектра лекарственной устойчивости к остальным ПТП, в том числе наличие МЛУ и ШЛУ МБТ.



Однако следует отметить, что результаты диссертационного исследования не подтверждены патентами и рационализаторскими предложениями, что рекомендуется автору выполнить в дальнейшем.

Достоверность результатов исследования доказывается соблюдением методологии и уровнем анализа, применением адекватных поставленным задачам материалов и методов, достаточным объемом клинических наблюдений и сопоставлением собственных данных с материалами российских и зарубежных публикаций.

Диссертация построена по традиционному плану, изложена на 196 страницах машинописного текста, иллюстрирована 43 таблицами и 12 рисунками. Работа 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 достаточно публиковались в открытой печати и доложены на XI Съезде фтизиатров России (г. Владикавказ, 2019), Всероссийских, Международных конгрессах и конференциях. По теме диссертационного исследования опубликовано 20 печатных работ, в том числе 4 статьи в журналах, включенных в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, 3 из которых - в журналах из международной базы цитирования Scopus; 4 статьи - в иностранных журналах, входящих в международные базы цитирования Scopus и Web of Science.

### **Значимость результатов для развития соответствующей отрасли науки**

В диссертации Филиппова А.В. предлагается научно-обоснованный подход к решению важнейшей научно-практической проблемы современной фтизиатрии - повышения эффективности лечения наиболее сложной категории больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя за счет разработки новых высокоэффективных режимов химиотерапии, основанных на применении бедаквилина. Соискателем



обоснована необходимость и возможность применения бедаквилина в течение всей интенсивной фазы курса химиотерапии и в фазе продолжения сроком, превышающим нормативный. Выделены наиболее часто встречающиеся нежелательные побочные реакции, купирование которых позволяет повысить эффективность лечения, определены значимые факторы риска неэффективности курса лечения, основанного на применении бедаквилина.

Для определения уровня приверженности и индивидуализации подхода к организации лечения пациентов, разработан и внедрен метод оценки и прогнозирования приверженности пациентов к лечению.

Таким образом, проведенное исследование позволяет значимо повысить эффективность лечения больных с МЛУ/ШЛУ МБТ за счет применения режимов химиотерапии, основанных на разработанных принципах формирования схемы ПТП с включением новых препаратов (72,5% против 46,7% в контрольной группе). Благодаря широкому охвату популяции больных с МЛУ/ШЛУ МБТ существует возможность распространить результаты исследования не только на данную категорию пациентов города Москвы, но и в более широких масштабах.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Результаты диссертационного исследования Филиппова А.В. представляется целесообразным применять в учреждениях здравоохранения фтизиатрического профиля для повышения эффективности лечения больных туберкулезом, вызванных МЛУ и ШЛУ МБТ как в городе Москве, так и в других субъектах РФ. Это позволит более эффективно использовать ресурсы новых противотуберкулезных препаратов. Результаты диссертации А.В. Филиппова показывают необходимость учета факторов риска неэффективного лечения с использованием новых противотуберкулезных препаратов. Внедрение основных положений и выводов данного диссертационного исследования в практическую деятельность профильных учреждений



здравоохранения позволит существенно повысить эффективность лечения и сократить бремя туберкулеза с МЛУ/ШЛУ МБТ.

Кроме того, результаты диссертационного исследования Филиппова А.В. имеют и теоретическое значение и могут быть рекомендованы для включения в учебные программы по фтизиатрии для студентов и последипломного обучения врачей в образовательных учреждениях высшего профессионального образования. Они могут быть использованы в процессе преподавания на кафедрах: фтизиатрии и смежных специальностей (фармакологии, микробиологии) при изучении тем: «Антибактериальное лечение туберкулеза», «Лекарственно-резистентный туберкулез», «Методы микробиологической диагностики туберкулеза и определения лекарственной устойчивости возбудителя», «Нежелательные реакции на противотуберкулезные препараты».

По результатам проведенного анализа настоящей диссертационной работы принципиальных замечаний нет.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

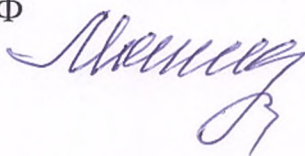
Диссертационная работа Филиппова А.В. на тему «Эффективность и безопасность режимов химиотерапии туберкулеза, включающих бедаквилин и антибактериальные препараты широкого спектра действия» представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 - фтизиатрия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение важной и актуальной научной задачи - повышение эффективности химиотерапии туберкулеза с множественной и широкой устойчивостью возбудителя путем разработки принципов формирования и реализации режимов химиотерапии, включающих бедаквилин и антибактериальные препараты широкого спектра с антимикобактериальной активностью. По актуальности, научной новизне, практической значимости, объему клинических исследований, научно-методическому уровню, структуре и объему диссертация Филиппова А.В. соответствует п. 9, 10 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением



Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, с изменениями в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 - фтизиатрия.

Диссертация и отзыв на нее обсуждены на заседании кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского МЗ России (протокол № 5 от «10 ноября 2020 года).

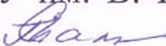
Заведующая кафедрой фтизиатрии  
ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского  
Минздрава России доктор медицинских наук, профессор,  
Почетный работник высшего профессионального образования РФ,  
Заслуженный врач РФ



Морозова Татьяна Ивановна

Рецензент:

профессор кафедры фтизиатрии  
ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России,  
доктор медицинских наук



Салина Татьяна Юрьевна

ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, 410012,  
Саратов, ул. Большая Казачья, 112,  
телефон: (8452) 27-33-70,  
E-mail: meduniv@sgmu.ru

Подписи

ЗАВЕРЯЮ

Начальник ОУ СГМУ

