

«УТВЕРЖДАЮ»

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

А.С. Федонников

« 3 » _____ 2022



ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической ценности диссертации Тихонова Алексея Михайловича «Эффективность комплексного лечения больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.26. Фтизиатрия.

Актуальность исследования

Диссертационное исследование Тихонова А.М. выполнено на актуальную тему, так как посвящено очень важной проблеме, а именно повышению результативности лечения самого тяжелого контингента больных туберкулезом легких (ТБ) с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (ШЛУ). В настоящее время стало очевидным, что главным препятствием на пути эффективной борьбы с туберкулезом является именно лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза (МБТ). По данным ВОЗ, результатам многочисленных статистических отчетов, научных публикаций в мире, за последние годы существенно выросла частота встречаемости лекарственно-устойчивого туберкулеза. Российская Федерация входит в тройку стран, имеющих наибольшее число больных с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) ТБ, что связано, в первую очередь, с повсеместным внедрением в нашей стране тестирования культур МБТ на наличие лекарственной устойчивости (ЛУ) и широким применением молекулярно-генетических методов изучения лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза. Распространение ТБ с МЛУ и, особенно, с ШЛУ сопровождается существенными экономическими

потерями, низкой эффективностью лечения (не превышающей 59%) и высокой летальностью. Прогноз дальнейшего распространения туберкулеза с ШЛУ МБТ и абсолютной лекарственной устойчивостью среди населения России расценивается как неблагоприятный. Одним из направлений многих международных и отечественных программ повышения эффективности лечения таких пациентов являлось использование комбинации резервных противотуберкулезных препаратов из разных групп. Однако по ряду причин, включая выбор неадекватных режимов химиотерапии, асоциальный образ жизни части больных, нерегулярную обеспеченность резервными препаратами противотуберкулезных учреждений, недостаточное качество препаратов, множество нежелательных реакций на их прием, длительные схемы лечения, приводящие к преждевременному прерыванию лечения пациентами, произошло расширение спектра лекарственной устойчивости микобактерий. Поэтому в настоящее время чрезвычайно важным и актуальным является дальнейшее изучение причин, которые приводят к отсутствию эффекта от терапии на этапе выявления МЛУ и ШЛУ МБТ, определение возможности использования новых противотуберкулезных препаратов в комплексной терапии разных категорий больных, изучение нежелательных реакций при разных комбинациях и схемах лечения, а также использование вспомогательных методов (коллапсотерапии, хирургического лечения). Все вышеизложенное является актуальным для практической фтизиатрии и нашло отражение в рецензируемом диссертационном исследовании.

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

Объективность и обоснованность научных положений и рекомендаций, сформулированных в диссертации определяется использованием правильных методических подходов к решению поставленных задач. Целью диссертационной работы Тихонова А.М. являлось повышение эффективности

лечения больных туберкулезом легких с ШЛУ возбудителя. В соответствии с целью исследования автором были поставлены и успешно решены 6 задач по изучению клинико-рентгенологических особенностей течения туберкулеза, спектров дополнительной лекарственной устойчивости возбудителя у больных ШЛУ-ТБ у разных категорий пациентов (впервые выявленных, ранее леченных и больных с рецидивами заболевания).

Изучена частота и характер нежелательных реакций от применения новых препаратов и разных схем лечения туберкулеза, оценена эффективность комплексной терапии больных туберкулезом с применением пневмоперитонеума, клапанной бронхоблокации или оперативных вмешательств.

В ходе проведенных исследований автором сделано 8 выводов, которые отражают основные результаты диссертации. Выявлены особенности течения ШЛУ-ТБ в зависимости от исходных морфологических изменений в легочной ткани, от наличия полостей распада, их численности и размеров, распространенности процесса, массивности бактериовыделения, от предшествующих курсов лечения, от категории пациентов (впервые выявленные, рецидивы или ранее леченные), от количества курсов предшествующего лечения. Доказано, что установленные спектры дополнительной лекарственной устойчивости ШЛУ-возбудителя позволяют обеспечить комбинацию из 5 химиопрепаратов с сохраненной чувствительностью возбудителя у впервые выявленных больных в 63,3% случаев, ранее леченных - в 31,8%, у больных с рецидивами ТБ - в 42,9%. Установлено, что эффективность комплексного лечения больных впервые выявленным ШЛУ туберкулезом легких с применением режимов химиотерапии, включающих одновременно линезолид, бедаквилин и фторхинолоны к 4 месяцам лечения была значительно выше 66,7% по сравнению с пациентами, получавшими химиотерапию без бедаквилина (36,4-40,0%). Эффективность комплексной терапии ранее леченных больных при одновременном применении линезолида, бедаквилина и

моксифлоксацина позволила добиться наиболее высоких результатов прекращения бактериовыделения к 8-ми месяцам лечения по сравнению с другими режимами (соответственно 85,7% и 65,8%; 70,3%). При рецидивах заболевания эффективность данного режима составила 80,0% против 75,0 и 75,5%, при других режимах, не содержащих бедаквилин. Применение оперативного лечения и клапанной бронхоблокации способствовало еще более повысить эффективность лечения и добиться абациллирования у впервые выявленных больных в 83,7%, ранее леченных - в 76,2%, при рецидивах заболевания - в 76,1% случаях, закрытие полостей распада было достигнуто у 71,1%, 56,1% и 50,0% соответственно.

Дизайн исследования: открытое нерандомизированное ретро- и проспективное. Выборка содержит репрезентативное количество наблюдений за многолетний период. Обследован 271 пациент с ШЛУ возбудителя туберкулеза, находившихся на лечении в ФГБНУ «ЦНИИТ» в 2012–2020 годах. Использовались современные микробиологические и молекулярно-генетические, бронхологические, лучевые (рентгенологические методы и мультиспиральная компьютерная томография), и инструментальные методы диагностики. Для обработки результатов применены современные методы статистического анализа с использованием методов параметрической и непараметрической (хи – квадрат, критериев Фишера, Манна-Уитни, коэффициента корреляции Спирмена и др.) статистики на основе компьютерных программ Statistica 10.0 и Microsoft Excel 2016.

Таким образом, обоснованность результатов диссертационной работы Тихонова А.М. подтверждается репрезентативностью выборки, корректным применением современных статистических методов при обработке материала. Научные положения и рекомендации обоснованы, логичны и последовательны, отражают цель и задачи исследования. Выводы соответствуют данным, полученным автором и полностью согласуются с задачами диссертационной работы.

Научная новизна и достоверность

Диссертационное исследование Тихонова А.М. обладает научной новизной. Автором проведен научный анализ особенностей клинического течения туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий и определен спектр дополнительной ЛУ возбудителя в сравнительном аспекте у пациентов разных групп (впервые выявленных, ранее леченных больных и пациентов с рецидивами заболевания). Установлено значительное преобладание случаев фиброзно-кавернозного туберкулеза легких с обильным бактериовыделением у ранее леченных больных с ШЛУ-ТБ по сравнению с впервые выявленными пациентами и рецидивами заболевания. У них также выявлен и более широкий спектр дополнительной лекарственной устойчивости возбудителя к 3 и более препаратам (у 73,2% пациентов), включая циклосерин (у 8,1%), бедаквилин (у 5%), линезолид (4,8%). Показана высокая эффективность применения в комплексном лечении таких пациентов комбинации новых противотуберкулезных препаратов (бедаквилина, линезолида, моксифлоксацина). Получены некоторые новые данные о эффективности использования в комплексной терапии больных ШЛУ разных категорий дополнительных методов, а именно коллапсотерапии, бронхоблокации и хирургического лечения, что позволило увеличить эффективность лечения больных с ШЛУ МБТ в категории впервые-выявленных по абацилированию до 83,7%, ранее леченных до 76,2%, при рецидивах заболевания до 76,1%; по ликвидации полостей до 71,1%, 56,1% и 50,0% соответственно.

Объем выполненного исследования достаточен для кандидатской диссертации. Работа изложена на 160 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 143 источника, из которых 62 отечественных и 81 иностранных. Диссертация иллюстрирована 30 таблицами, 16 рисунками и 2 схемами-алгоритмами.

Материалы диссертации достаточно публиковались в открытой печати, докладывались на съездах и конференциях Международного и Всероссийского уровня. По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 4 – в изданиях, включенных в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертации и 2 работы в иностранной печати.

Значимость результатов для развития соответствующей отрасли науки

На основании выполненных автором исследований сформулированы клинико-рентгенологические и бактериологические особенности течения ШЛУ-ТБ лёгких дифференцированно у разных категорий пациентов (впервые выявленные, больные с повторными курсами химиотерапии и рецидивами). Установлена высокая эффективность и безопасность комплексного лечения туберкулеза с одновременным применением новых противотуберкулезных препаратов (линезолида, бедаквилина и моксифлоксацина) как у пациентов ранее леченых, так и при рецидивах заболевания. Научно обоснованно и доказано, что дополнительное использование в комплексном лечении пациентов с ШЛУ пневмоперитонеума, бронхоблокации и хирургических методов является существенным фактором дальнейшего повышения результативности лечения этого самого тяжелого контингента больных. Эти данные позволили разработать усовершенствованный алгоритм индивидуализированного лечения больных туберкулезом с ШЛУ МБТ.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Предложенные автором рекомендации по лечению больных с ШЛУ МБТ могут быть внедрены в работу федеральных, областных и

республиканских противотуберкулезных учреждений. Разработанный комплекс мероприятий по лечению больных ШЛУ-ТБ внедрен в клинику отдела фтизиатрии ФГБНУ «ЦНИИТ».

Результаты проведенного исследования могут быть представлены в лекционном материале и в ходе проведения практических и семинарских занятий, как на студенческих кафедрах, так и на кафедрах постдипломного образования в учреждениях высшего профессионального медицинского образования. Они могут быть использованы в процессе преподавания на кафедре фтизиатрии при изучении тем: «Антибактериальное лечение туберкулеза», «Лекарственно-резистентный туберкулез». «Патогенетическое и хирургическое лечение туберкулеза».

Заключение

Диссертационное исследование Тихонова А.М. «Эффективность комплексного лечения больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя», представленное на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.26. Фтизиатрия является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором многоплановых исследований содержится решение важной научной и актуальной практической задачи – повышение эффективности комплексного лечения больных туберкулёзом лёгких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя путем индивидуализированного подхода к выбору режима химиотерапии, методов коллапсотерапии и хирургического лечения. По актуальности, научной новизне, практической значимости, объему клинических исследований, научно-методическому уровню, структуре и объему диссертация Тихонова А.М. 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 специальностям 3.1.26. фтизиатрия.

Диссертация и отзыв на нее обсуждены на заседании кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского МЗ России (протокол № 2 от « 30 » мая 2022 года).

Заведующая кафедрой фтизиатрии
ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского
Минздрава России доктор медицинских наук
(научная специальность 14.01.16- Фтизиатрия),
профессор, Почетный работник высшего
профессионального образования РФ,
Заслуженный врач РФ

Морозова Татьяна Ивановна

Профессор кафедры фтизиатрии
ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России,
доктор медицинских наук
(научная специальность 14.00.26 – Фтизиатрия,
14.00.36- Аллергология и иммунология)

Салина Татьяна Юрьевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Адрес: 410012, Приволжский федеральный округ, Саратовская область, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112. Тел. (845-2)-27-33-70; (845-2)-49-33-03.
E-mail: meduniv@sgmu.ru
Адрес официального сайта организации: <http://www.sgmru.ru/>

Подпись д.м.н., профессора Морозовой Т.И. и д.м.н. Салиной Т.Ю. заверяю:
Ученый секретарь ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ
им. В.И. Разумовского Минздрава России
д.м.н., доцент



Липатова Татьяна Евгеньевна