

Заключение диссертационного совета 24.1.264.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» по диссертации на соискание учёной степени кандидата наук

Аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 25 октября 2022 г., протокол № 34

О присуждении Тихонову Алексею Михайловичу, гражданину Российской Федерации, учёной степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Эффективность комплексного лечения больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя» по специальности 3.1.26. Фтизиатрия принята к защите 12 июля 2022 г. (протокол заседания № 26) диссертационным советом 24.1.264.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза», 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2, приказ Минобрнауки России от 03 июня 2021 г. № 561/нк. Срок полномочий Совета установлен на период действия номенклатуры научных специальностей, утверждённой приказом Минобрнауки России от 24.02.2021 г. № 118 (зарегистрирован Минюстом России 6 апреля 2021 г., регистрационный № 62998).

Соискатель Тихонов Алексей Михайлович, 13.08.1982 года рождения.

В 2008 году соискатель окончил Российский государственный медицинский университет по специальности «лечебное дело».

Работает врачом-фтизиатром и по совместительству является младшим научным сотрудником в Центральном научно-исследовательском институте туберкулёза, отдел фтизиатрии.

Диссертация выполнена в отделе фтизиатрии Центрального научно-исследовательского института туберкулёза.

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН Эргешов Атаджан, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, директор.

Официальные оппоненты:

Челнокова Ольга Германовна - доктор медицинских наук, доцент, Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России, кафедра фтизиатрии, заведующий;

Иванова Диана Александровна - доктор медицинских наук, Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы, учёный секретарь

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского, г. Саратов, в своём положительном отзыве, подписанном Морозовой Татьяной Ивановной, доктором медицинских наук, профессором, заведующий кафедрой фтизиатрии и Салиной Татьяной Юрьевной, доктором медицинских наук, профессором кафедры фтизиатрии - указала, что тема диссертационной работы актуальна, т.к. главным препятствием на пути эффективной борьбы с туберкулезом является именно лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза. 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 и использование вспомогательных методов лечения – коллапсотерапии, хирургического лечения.

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 лекарственной устойчивости возбудителя в сравнительном аспекте у пациентов разных групп (впервые

выявленных, ранее леченных больных и пациентов с рецидивами заболевания). Показана высокая эффективность применения комплексного лечения таких пациентов комбинацией новых противотуберкулёзных препаратов. Получены некоторые новые данные об эффективности использования для больных ШЛУ-ТБ дополнительных методов, а именно коллапсотерапии, бронхоблокации и хирургического лечения, что позволило увеличить эффективность лечения данной категории больных по абацилированию мокроты и по закрытию полостей распада.

Значимость результатов диссертационного исследования для развития соответствующей отрасли науки:

На основании выполненных автором исследований установлены высокая эффективность и безопасность комплексного лечения туберкулёза с одновременным применением новых противотуберкулёзных препаратов (линезолида, бедаквилина и моксифлоксацина) как у пациентов ранее леченных, так и при рецидивах заболевания. Автором 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 тяжёлого контингента больных. Эти данные позволили разработать усовершенствованный алгоритм индивидуализированного лечения больных туберкулёзом с ШЛУ МБТ.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы:

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

Результаты могут быть использованы в процессе преподавания на кафедре фтизиатрии при изучении тем: «Антибактериальное лечение туберкулёза», «Лекарственно-резистентный туберкулёз», «Патогенетическое и хирургическое лечение туберкулёза».

Отзыв ведущей организации замечаний и вопросов к соискателю не содержит.

На основании изучения диссертации ведущая организация делает заключение о том, что диссертационное исследование Тихонова Алексея Михайловича на тему: «Эффективность комплексного лечения больных туберкулёзом лёгких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя», представленное на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.26. Фтизиатрия, является завершённой научно – квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором многоплановых исследований содержится решение важной научной и актуальной задачи – повышение эффективности комплексного лечения больных туберкулёзом лёгких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя путём индивидуализированного подхода к выбору режима химиотерапии, методов коллапсотерапии и хирургического лечения. По актуальности, научной новизне, практической значимости, объёму клинических исследований, научно-методическому уровню, структуре и объёму, диссертация Тихонова Алексея Михайловича полностью соответствует требованиям пп.9 и 10 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013г., предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия.

Диссертация и отзыв на неё обсуждены и одобрены на заседании кафедры фтизиатрии (протокол № 4 от 26.08.2022 года). Отзыв утверждён проректором по научной работе Федонниковым А.С.

Соискатель имеет 10 опубликованных работ, все по теме диссертации, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 4 работы. Основные положения диссертации доложены на 4 научно-практических конференциях и конгрессах. Общий объем публикаций составил 57 страниц (6,7 у.п.л.) и содержит 80% авторского вклада.

Опубликованные статьи по теме диссертации посвящены изучению эффективности предложенных режимов химиотерапии туберкулеза органов дыхания с широкой лекарственной устойчивостью МБТ у источника инфекции.

Опубликованные работы отвечают тематике диссертационного исследования и полностью раскрывают её содержание.

В диссертации недостоверных сведений об опубликованных соискателем учёной степени работах нет.

Наиболее значительные научные работы по теме диссертации:

1. А.М. Тихонов, М.В. Буракова, Э.В. Ваниев, В.В. Романов, И.А. Васильева Эффективность химиотерапии с применением бедаквилина у больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и болезни легких. -2018. -№2. - с.22-26.

2. С.Е. Борисов, Е.М. Богородская, Г.В. Волченков, Е.В. Кульчавеня, А.О. Марьяндышев, С.Н. Скорняков, О.Б. Талибов, А.М. Тихонов, И.А. Васильева. Эффективность и безопасность режима химиотерапии, включающего препарат SQ109, у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и болезни легких. - 2018. -№3. -с.6-18.

3. Тихонов А.М. Эффективность комплексного лечения двустороннего туберкулеза легких с широкой лекарственной устойчивостью // Вестник ЦНИИТ. -2021. -№S1. - с.192.

4. Захаров А.В., Тихонов А.М., Полякова А.С., Багиров М.А., Романов В.В., Эргешов А.Э. Клинические аспекты и эффективность комплексного лечения туберкулеза легких с ШЛУ возбудителя у больных разных

регистрационных групп // Вестник ЦНИИТ. -2022. -№1. -с.54-68.

5. Багдасарян Т.Р., Полякова А.С., Тихонов А.М., Романов В.В., Шабалина И.Ю., Ларионова Е.Е., Эргешов А.Э. Диагностика и лечение туберкулеза множественных локализаций с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя у больного с сопутствующей патологией // Вестник ЦНИИТ. -2019. -№S1. -с.91-100.

На автореферат диссертации Тихонова А.М. поступили 3 отзыва, отзывы положительные:

от Асеева Александра Владимировича – доктор медицинских наук, доцент, Тверской государственной медицинской университет, заведующий кафедрой фтизиатрии;

от Черникова Александра Юрьевича – доктор медицинских наук, Курский государственный медицинский университет, ассистент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и фтизиопульмонологии;

от Шпрыкова А.С. – доктор медицинских наук, профессор, Приволжский медицинский университет, заведующий кафедрой фтизиатрии.

Авторы отзывов отмечают, что диссертационное исследование выполнено на высоком научно-методическом уровне с использованием адекватных методик, что позволило автору полностью решить поставленные в работе задачи.

Результатом выполнения поставленных задач явилась оценка эффективности и безопасности специфической химиотерапии туберкулёза лёгких с ШЛУ возбудителя, что позволило автору предложить научно-обоснованные рекомендации по комплексному лечению и разработать алгоритм ведения больных разных категорий с туберкулёзом лёгких с ШЛУ МБТ.

Замечаний к содержанию и оформлению автореферата нет. Вопросов к соискателю не имеется.

На основании анализа изложенных в автореферате результатов диссертационного исследования авторы отзывов делают заключение о том,

что диссертационная работа Тихонова Алексея Михайловича, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи – повышение эффективности комплексного лечения больных туберкулёзом лёгких с широкой лекарственной устойчивостью МБТ, и полностью отвечает требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения искомой учёной степени.

Выбор официальных оппонентов обоснован сферой их научных интересов, созвучных тематике диссертационной работы, что подтверждается наличием публикаций у них в ведущих рецензируемых изданиях по фтизиатрии, а ведущая организация признана своими научными достижениями в медицине, имеет научную школу, где работают известные специалисты в области изучаемой проблемы, способные определить научную и практическую ценность диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработаны применимые в клинической практике подходы к комплексному лечению больных впервые выявленным, ранее леченным туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя и пациентов с рецидивами заболевания, что позволяет повысить эффективность лечения больных туберкулезом легких и в более ранние сроки;

предложены оригинальные научные суждения о повышении эффективности комплексного лечения туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя за счет более раннего включения методов коллапсотерапии и оперативного вмешательства, а также о предложенных режимах химиотерапии на эффективность лечения больных туберкулезом.

доказано, что эффективность комплексного лечения больных впервые выявленным туберкулезом легких с ШЛУ возбудителя с применением режимов химиотерапии, включающих одновременно линезолид, бедаквилин и фторхинолоны, к 4 месяцам терапии была статистически значимо выше по

сравнению с больными, получавшими режимы химиотерапии без бедаквилина. Эффективность комплексного лечения ранее леченных больных при одновременном применении линезолида, бедаквилина и моксифлоксацина позволяет добиться наиболее высоких результатов по прекращению бактериовыделения к 8-ми месяцам лечения по сравнению с другими режимами химиотерапии. ДОКАЗАНО, что применение комплексной терапии больных туберкулёзом лёгких с ШЛУ возбудителя, включающей химиотерапию по разработанным режимам, оперативное лечение, пневмоперитонеум и клапанную бронхоблокацию повышает эффективность лечения, которая к окончанию интенсивной фазы лечения составила: по прекращению бактериовыделения у впервые выявленных больных – 83,7%, ранее леченных – 76,2%, при рецидивах заболевания – 76,1%; по ликвидации полостей распада – 71,1%, 56,1%, 50,1% соответственно. Доказано, что у впервые выявленных больных туберкулёзом лёгких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя частота применения в составе комплексного лечения пневмоперитонеума должна составлять 87,8%, клапанной бронхоблокации – 69,4%, оперативного лечения – 75,5%; у ранее леченных больных – 75,1%, 43,3%, 72,6% соответственно; при рецидивах заболевания – 61,9%, 47,6%, 61,9% соответственно. Доказано, что у впервые выявленных больных туберкулёзом лёгких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя частота применения в составе комплексного лечения пневмоперитонеума должна составлять 87,8%, клапанной бронхоблокации – 69,4%, оперативного лечения – 75,5%; у ранее леченных больных – 75,1%, 43,3%, 72,6% соответственно; при рецидивах заболевания – 61,9%, 47,6%, 61,9% соответственно.

Введены новые подходы к более раннему использованию коллапсотерапии и установки эндобронхиального клапана в комплексном лечении больных туберкулёзом, которые позволяют достичь более раннего прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказано что клинико-рентгенологические и бактериологические проявления туберкулёза лёгких с ШЛУ-МБТ, имеют отличающиеся особенности у впервые выявленных больных, больных с повторными курсами химиотерапии и больных с рецидивами заболевания, изученная эффективность применения различных комбинаций противотуберкулёзных химиопрепаратов в лечении ШЛУ-ТБ лёгких у больных разных регистрационных групп позволила доказать нарастание спектра лекарственной устойчивости больных с повторными курсами химиотерапии и рецидивами туберкулёза;

применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) **использован** комплекс современных базовых клинических, лучевых, микробиологических и других лабораторных, а также медико-статистических методов исследования;

изложено доказательство того, что у впервые выявленных больных ШЛУ туберкулёзом лёгких дополнительные спектры лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза выявляются не более чем к 3-м противотуберкулёзным препаратам (89,8%), в том числе к пиперазину (38,8%), протионамиду (38,8%), циклосерину (8,1%); у ранее леченных – к 3 и более препаратам (73,2%), в том числе к пиперазину (75,1%), циклосерину (33,5%), беквифину (5,5%), линезолиду (4,0%); при рецидивах – к 3-м и более химиопрепаратам (61,9%), в том числе чаще к пиперазину (61,9%), циклосерину (24,0%), беквифину и линезолиду по 4,8 %;

раскрыты клинико-рентгенологические особенности течения туберкулёза лёгких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя у впервые выявленных больных;

изучена частота нежелательных лекарственных реакций в группах с применением беквифина и без применения беквифина у больных впервые выявленным и ранее леченым туберкулёзом лёгких с широкой

лекарственной устойчивостью возбудителя, а также у пациентов с рецидивами;

проведена оценка доли и эффективности применения пневмоперитонеума, клапанной бронхоблокации и хирургических методов в комплексном лечении больных ШЛУ-ТБ лёгких разных регистрационных групп больных туберкулёзом лёгких с ШЛУ возбудителя.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны и внедрены: научно-обоснованные алгоритмы комплексного лечения туберкулеза лёгких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, что позволяет повысить эффективность лечения;

определены перспективы использования разработанных алгоритмов в практике путем внедрения в работу отдела фтизиатрии, а также в программу последипломного обучения врачей-фтизиатров РФ, клинических ординаторов и аспирантов в ФГБНУ «ЦНИИТ»;

создана модель эффективного применения знаний о повышении эффективности комплексного лечения больных впервые выявленным и ранее леченным туберкулёзом легких лёгких с ШЛУ МБТ ;

представлены предложения по повышению эффективности лечения больных туберкулёзом легких лёгких с ШЛУ МБТ.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты получены на достаточном количестве наблюдений с использованием сертифицированного оборудования, показаны результаты исследования в различных условиях;

теория построена на известных, проверяемых данных, согласуется с опубликованными литературными и экспериментальными данными по теме диссертации и подтверждена результатами исследования, проведенных в соответствии с принципами доказательной медицины;

идея базируется на анализе имеющейся клинической практики лечения пациентов туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя;

использованы литературные данные по лечению туберкулеза с ШЛУ МБТ, по эпидемиологии и микробиологии туберкулеза с ШЛУ МБТ и сопоставлены с результатами, полученными в ходе настоящего исследования;

установлено качественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике, при этом получены принципиально новые данные с использованием разработанных лечебных алгоритмов;

использованы современные методики сбора и обработки исходной информации, формирования выравненных по ключевым признакам подгрупп, с последующей обработкой с применением параметрической и непараметрической статистики, а также графического представления результатов.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в проведении научно-исследовательской работы на всех этапах: от разработки концепции работы и дизайна исследования, изучения и анализа научной литературы по избранной теме, постановки цели и задач исследования, непосредственном участии соискателя в получении исходных данных, формировании базы данных, статистической обработке данных до интерпретации полученных результатов и подготовки их к публикации.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформой, основной идейной линии, концептуальности и взаимосвязи выводов.

По своему содержанию диссертация отвечает паспорту специальности 3.1.26. Фтизиатрия, медицинские науки.

Диссертационный совет пришел к выводу о том, что диссертационное исследование Тихонова Алексея Михайловича на тему: «Эффективность комплексного лечения больных туберкулёзом лёгких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя», представленное на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи – повышение эффективности лечения больных туберкулёзом лёгких путём применения научно-обоснованного алгоритма более раннего применения хирургического лечения и методов коллапсотерапии в сочетании с разработанным режимом назначения химиопрепаратов, имеющей существенное значение для фтизиатрии.

По актуальности изучаемой темы, объёму проведённых исследований, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Тихонова А.М. полностью соответствует требованиям пунктов 9, 10 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 N 335), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук.

В ходе защиты диссертации не были высказаны критические замечания.

На заседании 25 октября 2022 г. диссертационный совет принял решение: за решение научной задачи - повышение эффективности лечения больных туберкулёзом лёгких путём применения научно-обоснованного алгоритма более раннего применения хирургического лечения и методов коллапсотерапии в сочетании с разработанным режимом назначения химиопрепаратов, имеющей существенное значение для фтизиатрии, присудить Тихонову Алексею Михайловичу учёную степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человека, из них 7 докторов наук по специальности специальности 3.1.26. Фтизиатрия, участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 19, против – 0, недействительных бюллетеней - 0.

Заместитель председателя
диссертационного совета 24.1.264.01
Демихова Ольга Владимировна

Учёный секретарь
диссертационного совета 24.1.264.01
Юхименко Наталья Валентиновна

25.10.2022 г.

