

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук Челноковой Ольги Германовны на диссертационное исследование Тихонова Алексея Михайловича на тему: «Эффективность комплексного лечения больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя», представленного на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. фтизиатрия

Актуальность темы. Эффективность лечения больных туберкулезом легких и пути его повышения всегда актуальны как для науки, так и для практической фтизиатрии. В XX веке при наращивании арсенала противотуберкулезных препаратов фтизиатры столкнулись с проблемой нарастания лекарственной устойчивости микобактерий, которая сразу стала снижать эффективность лечения. Устойчивость к наиболее эффективным противотуберкулезным препаратам изониазиду и рифампицину в XXI веке стала дополняться ещё и к другим активным препаратам, таким как фторхинолоны, капреомицин и др. Проблема разработки наиболее эффективных комплексных подходов является сегодня приоритетной в мире и в России для лечения больных с множественной (МЛУ) и особенно с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) возбудителя. Используемые схемы химиотерапии больных с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя являются недостаточно эффективными и рациональными, о чем свидетельствуют низкие результаты лечения, особенно по критерию закрытия полостей распада, составляющие не более 60%, ещё ниже при МЛУ и ШЛУ туберкулезе. Актуальным является персонализация лечения данной категории больных, так как широкая лекарственная устойчивость микобактерий встречается у больных с совершенно разными процессами по морфологии – от очаговых форм до фиброзно-кавернозного туберкулеза и спектру лекарственной устойчивости к конкретным препаратам. Данный вопрос является неразработанным.

Таким образом, диссертация А.М. Тихонова посвящена актуальной и важной современной проблеме фтизиатрии, а именно совершенствованию лечения больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя.

Научная новизна исследования не вызывает сомнений. В литературе не встречается публикаций, посвященных разработке дифференцированных подходов к лечению больных ШЛУ туберкулезом с применением индивидуализированных режимов химиотерапии, клапанной бронхоблокации и оперативного лечения. Автором впервые на большом клиническом материале изучены особенности клинического течения туберкулеза с ШЛУ МБТ. Представляют научный интерес данные, полученные автором по спектрам дополнительной ЛУ возбудителя при ШЛУ у впервые выявленных, ранее леченных больных и пациентов с рецидивами заболевания. Именно на основании полученных результатов можно оценить возможности формирования индивиду-

альных схем химиотерапии, наиболее эффективных с учетом ещё клинических форм заболевания, что и было сделано автором также впервые.

Впервые автором изучена эффективность комплексного лечения больных с ШЛУ МБТ в сравнении впервые выявленных, ранее леченных и с рецидивами туберкулеза с использованием различных базовых комбинаций химиопрепаратов. Научную новизну имеют также данные, полученные на большом количестве наблюдений, о характере нежелательных лекарственных реакций при использовании различных комбинаций противотуберкулёзных препаратов в лечении больных туберкулезом лёгких с ШЛУ МБТ.

Впервые разработаны и научно обоснованы подходы к комплексному лечению больных с ШЛУ возбудителя впервые выявленным, ранее леченым туберкулезом легких и пациентов с рецидивами заболевания. Новые подходы заключаются в формировании набора из наиболее эффективных противотуберкулёзных препаратов, к которым сохранена чувствительность, с учетом их количества и разной продолжительности применения в зависимости от формы заболевания. Химиотерапия дополняется коллапсотерапией, клапанной бронхоблокацией и хирургическим лечением, выполненными в оптимальные сроки для достижения наибольшей эффективности.

Научную новизну имеют и высокие результаты лечения больных ШЛУ туберкулезом, полученные автором, что ранее в литературе не встречалось на репрезентативном материале. Прекращение бактериовыделения у впервые выявленных больных достигнуто у 83,7%, у ранее леченных 76,2%, при рецидивах заболевания – 76,1%. Особенно ценными являются данные по ликвидации полостей у 71,1%, 56,1% и 50,0% больных соответственно.

Достоверность исследования. Диссертация А.М. Тихонова выполнена на репрезентативном клиническом материале, включающем данные о 271 больном туберкулезом легких с ШЛУ МБТ. В диссертации изложен дизайн исследования (открытое нерандомизированное проспективно-ретроспективное), его этапы и методы, использованные на каждом этапе у определенного количества больных. Выбранные методы исследования и методы обследования больных являются надежными методами для получения достоверных результатов исследования. Кроме стандартных методов обследования фтизиатрических больных автором дополнительно использовано вычисление гематологического показателя интоксикации, проведена оценка выраженности интоксикации и бронхо-легочного синдромов в баллах. Разработаны автором простые, информативные и логически обоснованные шкалы. Тяжесть нежелательных реакций на препараты в работе оценена с использованием критериев токсичности Национального Института аллергических и инфекционных болезней США (2007) и Национального Института рака (NCI CTCAE, версия 4.0). Автором выделены нежелательные лекарственные реакции на аллергические, токсические, токсико-аллергические и дисбактериозы, что является обоснованным с учетом имеющихся на сегодня научных данных.

Необходимо отметить, что изменившаяся концепция формулировки термина «ШЛУ туберкулез», не влияет на результаты исследования, так как

исследование выполнено в предыдущий период использования данного термина и автором в исследовании применен подход к индивидуальному определению устойчивости микобактерий по количеству и сочетанию препаратов. В данной ситуации использование термина ШЛУ туберкулез в интерпретации до 2021 года не повлияло на оценку и результаты проведенной работы.

Все основные данные представлены в 30 таблицах и 16 рисунках, включая диаграммы. Основные выводы в работе подтверждены клиническими примерами с фотографиями компьютерных томограмм.

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью методов параметрической и непараметрической статистики с использованием статистических программ Statistics 23.0. Статистическую обработку материала проводили при уровне статистической значимости 0,05, достаточной для оценки результатов биомедицинских исследований.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод о достоверности диссертационного исследования А.М.Тихонова.

Результаты исследования были доложены на 5 научных конференциях, из них 4 Общероссийских конференции с международным участием и одна международная конференция (29 the ERS International Congress. Madrid, Spain, 2019). Состоялась также апробация работы 05.07.2021 (протокол №8) на заседании отделов ФГБНУ «ЦНИИТ».

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций сформулированных в диссертации. Диссертация А.М.Тихонова написана научным языком, имеет внутреннее единство изложения. Название диссертации отражает суть исследования. Автором четко сформулирована цель и в соответствии с ней поставлены 6 задач. Когортный метод исследования с выбором критериев включения и исключения и характеристикой групп больных достаточно подробно изложен в главе 2 и дает полное представление о проведенном исследовании для получения достоверных результатов работы и выводов. Результаты исследования со статистической обработкой и обсуждением изложены в двух главах, сделаны обоснованные, логичные выводы, сформулированы практические рекомендации, вытекающие из результатов работы и положения, выносимые на защиту. Все полученные данные систематизированы, представлены в виде таблиц и рисунков и детально обсуждены. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью компьютерных программ с выбором адекватных методов статистической обработки данных с оценкой достоверности, достаточной для биомедицинских исследований.

Таким образом, научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации А.М. Тихонова достаточно обоснованы и соответствуют поставленным цели и задачам.

Личный вклад А.М. Тихонова в выполнении работы от формулировки темы, разработки дизайна исследования, сбора и обработки материала до личного написания диссертации и автореферата не вызывает сомнений.

Научные положения диссертации соответствуют шифру специальности: 3.1.26. фтизиатрия.

Значимость результатов исследования для медицинской науки и практики. В диссертационном исследовании А.М. Тихонова получены значимые результаты для фтизиатрии по формированию индивидуализированных схем химиотерапии при ШЛУ туберкулезе по набору препаратов и длительности лечения, а также выбор наиболее оптимальных сроков применения коллапсотерапии, клапанной бронхоблокации и хирургического лечения в зависимости от спектра устойчивости возбудителя и характеристики туберкулезного процесса. Важное научно-практическое значение имеет сам результат исследования по возможности значительного повышения эффективности лечения по закрытию полостей распада у больных с ШЛУ туберкулезом более чем у 70% впервые выявленных больных и более 50% у ранее леченных и при рецидивах заболевания. Особый научный интерес представляют данные по индивидуализации схем химиотерапии, в том числе с перспективой применения курсов лечения меньшей длительности, чем рекомендуются сейчас, что ставит дальнейшие задачи по их изучению даже у такой сложной категории больных с ШЛУ туберкулезом.

Практически важным для фтизиатрии является разработанные автором алгоритмы лечения больных с ШЛУ туберкулезом.

Оценка содержания диссертации. Диссертация имеет классическую структуру и состоит из введения, обзора литературы, характеристики больных и методов исследования, 2 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, 2 алгоритмов лечения больных ШЛУ туберкулезом и списка литературы из которых 62 отечественных и 81 иностранный источник. Материал исследования изложен на 160 страницах печатного текста, иллюстрирован 30 таблицами и 16 рисунками.

Во введении указана актуальность темы исследования, степень разработанности темы, сформулирована цель исследования и шесть задач, необходимых для ее достижения. Далее отражена научная новизна исследования, теоретическая и практическая значимость работы. Кратко указаны методология и методы исследования. Сформулированы 4 положения, выносимые на защиту. Обоснована степень достоверности исследования и апробация результатов диссертации. Отражено соответствие диссертации паспорту научной специальности 3.1.26 фтизиатрия, также личный вклад автора в исследование и внедрение в практику. Указано количество работ, опубликованных по теме исследования – 10, из них 4 в журналах, рекомендованных ВАК. Отражена связь темы диссертации с планом научных работ ФГБНУ «ЦНИИТ», дана характеристика объему и структуре диссертации.

Глава первая «Обзор литературы» написан в соответствии с темой исследования и отражает разработку проблемы лечения ШЛУ туберкулеза на современном этапе. В начале автором анализируется эпидемиология широкой лекарственной устойчивости МБТ в России и мире, что дает представление об актуальности изучаемой темы. Далее представлены причины формирования, основные направления профилактики и преодоления ШЛУ возбудителя туберкулеза. Автором рассмотрены современные подходы и эффективность химиотерапии больных ШЛУ туберкулезом. Подробно рассмотрены

нежелательные лекарственные явления при лечении туберкулёза с ШЛУ возбудителя, профилактика и лечение. В целом, автор провел широкое изучение литературы по теме исследования, осветил основные проблемы и существующие подходы к лечению ШЛУ туберкулеза, показал необходимость проводимого исследования.

Вторая глава посвящена описанию этапов исследования и подробной характеристике групп больных и методов исследования. Исследование А.М. Тихомировым проведено на базе ФГБНУ «ЦНИИТ». Представлено формирование групп больных, критерии включения и исключения из исследования. Важным является характеристика режимов лечения с конкретными препаратами, а также доля хирургического лечения, клапанной бронхоблокации и хирургического лечения. При обследовании больных наряду с обязательными методами (многократное исследование мокроты на возбудителя туберкулёза, анализ крови и мочи, рентгенологическое обследование, проведение диаскинтеста) использовали дополнительные и факультативные методы (компьютерная томография, бронхологическое обследование, функциональные исследования внешнего дыхания, сердечно-сосудистой системы, почек, печени). Также учитывали сопутствующие заболевания.

Автором разработаны и применены таблицы, позволяющие в баллах оценить интоксикацию и бронхолегочный синдром, что позволило их обработать как параметрические критерии.

Для объективной оценки проявлений и динамики интоксикационного синдрома рассчитывали гематологический показатель интоксикации по известной формуле, информативность которого известна при туберкулезе.

Оценку нежелательных лекарственных реакций автор проводил с помощью принятых лабораторных исследований. Лабораторные исследования, включающие клинический и биохимический анализ крови, определяли 2 раза в месяц в первые два месяца химиотерапии, затем ежемесячно. Тяжесть нежелательных явлений оценивали с использованием критериев токсичности Национального Института аллергических и инфекционных болезней США (DMID, 2007) и Национального Института рака (NCI CTCAE, версия 4.0). В работе использовали разделение нежелательных явлений на аллергические, токсические, токсико-аллергические и дисбактериозы.

Подробно освещена методика наложения искусственного пневмоперитонеума, показания и противопоказания к процедуре.

Уточнены показания для хирургического лечения, использованные в исследовании: формы деструктивного туберкулеза с продолжающимся бактериовыделением после 4-6 месяцев контролируемой противотуберкулёзной химиотерапии, подтверждённым бактериологическим исследованием.

Отдельным пунктом представлены методы статистической обработки результатов исследования. Автором использована описательная статистика с обработкой параметрических и непараметрических критериев с оценкой статистической достоверности, достаточной для биомедицинских исследований. А.М. Тихомировым также был выполнен углубленный анализ факторов риска отсутствия положительной динамики результатов рентгенологических и

микробиологических характеристик пациентов в процессе лечения. Логистический регрессионный анализ осуществляли путем пошагового отбора в модель статистически значимых факторов с заданным порогом значимости. Пороговое значение статистической значимости нулевой гипотезы составило 0,1 при оценке нормальности распределения с применением критерия Шапиро-Уилка и 0,05 при использовании остальных методов статистической обработки данных.

Таким образом, в данной главе подробно представлены материал исследования и методы исследования, достаточные для анализа полученного материала и оценки достоверности результатов и выводов.

Третья глава посвящена выявлению особенностей клинического течения туберкулёза с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя у впервые выявленных больных, ранее леченых больных и больных с рецидивами туберкулеза. Получены следующие основные результаты: клинорентгенологические особенности течения туберкулёза лёгких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя у впервые выявленных больных характеризуются преобладанием инфильтративной формы (44,9%), наличием деструкций размером не более 2 см (55,6%) и скудного бактериовыделения (63,3%); у ранее леченых - фиброзно-кавернозной формы (84,1%), деструкций размером более 2 см (90,9%) и массивным бактериовыделением (70,6%); при рецидивах заболевания - инфильтративной формы (42,9%), деструкций 2-4 см (55,6%) и массивным бактериовыделением (76,2%). Результаты исследования хотя и являются закономерными, свидетельствующими о более тяжелых и распространенных процессах у больных, прервавших лечение или при рецидивах, тем не менее они важны, так как показывают, что больные с ШЛУ туберкулезом представляют собой неоднородную группу больных с разными морфологическими процессами, при которых необходима разные подходы лечения, как по набору методов, включая коллапсотерапию и хирургические, так и по продолжительности лечения.

Представляют научно-практический интерес данные о спектре лекарственной устойчивости при ШЛУ туберкулезе. Автором установлено, что у впервые выявленных больных ШЛУ туберкулёзом лёгких дополнительные спектры лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза выявляются не более чем к 3-м противотуберкулезным препаратам (89,8%), в том числе к пипразинамиду (38,8%), протионамиду (38,8%), циклосерину (8,1%); у ранее леченых — к 3 и более препаратам (73,2%), в том числе к пипразинамиду (75,1%), циклосерину (33,5%), бедаквилину (5,5%), линезолиду (4,0%); при рецидивах — к 3-м и более химиопрепаратам (61,9%), в том числе чаще к пипразинамиду (61,9%), циклосерину (24,0%), бедаквилину и линезолиду по 4,8%.

Автором сделано заключение о том, что больные впервые выявленным, ранее леченым туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя и пациенты с рецидивами заболевания достоверно отличаются между собой по клинорентгенологическим и бактериологическим характеристикам, что предопределяет возможность дифференцированного подхода

к комплексному лечению. Интересным является индивидуальный подход к оценке спектра лекарственной устойчивости, который показал, что важно формировать также индивидуальные схемы лечения, которые будут эффективны.

Глава иллюстрирована клиническими примерами. Основные результаты, изложенные в главе, сформулированы в виде выводов и научных положений, выносимых на защиту.

Четвертая глава посвящена исследованию эффективности комплексного лечения больных туберкулезом лёгких с ШЛУ возбудителя в разных регистрационных группах. Автором изучена эффективность лечения по прекращению бактериовыделения и закрытию полостей распада на 4, 6 и 8 месяце лечения в ранее выделенных группах, а также в группах больных, получавших разные режимы химиотерапии и дополненные клапанной бронхоблокацией, пневмоперитонеумом и хирургическим лечением.

Получены результаты: у впервые выявленных больных туберкулезом легких с ШЛУ возбудителя частота применения пневмоперитонеума составила 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. Высокая активность по применению данных методов привела к высоким результатам лечения. Выявлены наиболее оптимальные сроки оперативного лечения. У больных впервые выявленным туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя оперативное лечение чаще применялось через 2-4 месяца лечения (61,2%), у ранее леченных больных – чаще через 6-8 месяцев лечения (79,5%), у больных с рецидивами заболевания – чаще через 6-8 месяцев лечения (76,9%).

Эффективность комплексного лечения больных впервые выявленным ШЛУ туберкулезом легких с применением режимов химиотерапии, включающих одновременно линезолид, бедаквилин и фторхинолоны, к 4 месяцам терапии была статистически значимо выше по сравнению с пациентами, получавшими режимы химиотерапии без бедаквилина 66,7%, 36,4% и 40,0% в трех группах. 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 85,7% и 65,8%; 70,3%. При рецидивах заболевания эффективность данного режима составляет 80,0% по сравнению с другими режимами, не содержащими бедаквилин – 75,0 и 75,5%.

Эффективность комплексной химиотерапии, включая оперативное лечение и клапанную бронхоблокацию, к окончанию интенсивной фазы составила: по абацилированию у впервые выявленных больных 83,7%, ранее леченных 76,2%, при рецидивах заболевания 76,1%; по ликвидации полостей – у 71,1%, 56,1% и 50,0% соответственно. Данные результаты лечения сравнимы с результатами лечения лекарственно чувствительного туберкулеза на данном этапе сравнения.

Количество нежелательных лекарственных реакций в группах с применением бедаквилина на одного больного составила 2,2 нежелательных реакции, в группах без применения бедаквилина – 1,8. При этом в обеих группах чаще наблюдались побочные реакции 1 и 2 степени (у больных с применением бедаквилина – 84,7%, без применения бедаквилина – 87,2%). Данные результаты позволили сделать заключение о том, что частота и степень выраженности нежелательных явлений при лечении больных ШЛУ туберкулезом с использованием разных схем химиотерапии в разных группах больных не имеет статистически значимых различий.

Основные результаты, полученные в данной главе, отражены в выводах и положениях, выносимых на защиту, а также легли в основу разработанных автором алгоритмов по ведению больных с ШЛУ туберкулезом.

Глава также иллюстрирована клиническими примерами, убедительно подтверждающими результаты работы.

В заключении в кратком изложении представлены основные этапы и результаты диссертационного исследования с их обсуждением.

Выводы и практические рекомендации логически вытекают из результатов работы, сформулированы убедительно, соответствуют поставленным задачам.

Алгоритмы, разработанные автором по ведению впервые выявленных или ранее леченных больных и больных с рецидивами заболевания с широкой лекарственной устойчивостью, понятны, информативны и способствуют внедрению результатов исследования в практическую фтизиатрию.

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 4 статьи в журналах, рецензируемых ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

Автореферат отражает основные этапы исследования и дает представление о проведенной работе, имеет классическую структуру и оформление. Замечаний по автореферату нет.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе А.М. Тихонова нет.

Имеется предложение по материалам исследования издание методических материалов для врачей фтизиатров по лечению больных с пред – и широкой лекарственной устойчивостью с поправкой на новое определение ШЛУ и пред-ШЛУ туберкулеза. Считаю, что результаты работы целесообразно применять и при новом подходе к формированию групп больных пред-ЩЛУ и ШЛУ туберкулеза, так как разработаны индивидуальные высокоэффективные комплексные подходы к лечению. Учитывая ценность результатов исследования по значительному повышению эффективности лечения одной из наиболее сложных категории больных туберкулезом, возможно включение в клинические рекомендации на Федеральном уровне.

Заключение

Диссертация Алексея Михайловича Тихонова на тему: «Эффективность комплексного лечения больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя», представленная на соискание ученой

степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия, является самостоятельным законченным научно-квалификационным трудом, в котором содержится решение важной и актуальной научной задачи повышение эффективности лечения больных с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза путём индивидуализированного подхода к выбору режима химиотерапии, методов коллапсотерапии и хирургического лечения, что полностью соответствует требованиям п.9,10 "Положения о присуждении ученых степеней" (Постановление правительства РФ от 24.09.2013 г. №842) в редакции Постановления правительства РФ от 21.04.2016 г. №335, предъявляемым ВАК к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Тихонов Алексей Михайлович заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия.

03.06.2022

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой фтизиатрии,
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
"Ярославский государственный медицинский университет"
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, доцент



Челнокова О.Г.

Почтовый адрес: 150000. г. Ярославль, Революционная 5.
Тел. (4852)484138.
E-mail chelnokova@bk.ru

Подпись заведующей кафедрой фтизиатрии,
доктора медицинских наук, доцента
Ольги Германовны Челноковой заверяю



Ученый Секретарь Ученого Совета
ФГБОУ ВО «Ярославский государственный
медицинский университет» Министерства
Здравоохранения Российской Федерации,
кандидат медицинских наук

Потапов М.П.

Почтовый адрес: 150000. г. Ярославль, Революционная 5.
Тел. (4852) 30-56-41
E-mail rector@ysmu.ru