

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук Ивановой Дианы Александровны на диссертацию Тихонова Алексея Михайловича «Эффективность комплексного лечения больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26 - фтизиатрия

Актуальность темы диссертационной работы

Проблема лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной (МЛУ/ШЛУ) устойчивостью возбудителя является одной из наиболее актуальных для фтизиатрии и общественного здравоохранения, как в российском, так и в общемировом масштабе. Множественная и широкая лекарственная устойчивость возбудителя регистрируется в 59,9-64,5% случаев активного туберкулеза. Эффективность химиотерапии этой категории пациентов значительно снижена (59% по данным общемировой статистики, 51-55% в России) по сравнению с целевыми значениями, что предопределяет риск дальнейшей амплификации устойчивости вплоть до тотальной, распространения лекарственно-устойчивых штаммов в популяции и дальнейшего нарастания масштабов проблемы. Туберкулез с ШЛУ возбудителя ассоциируется с максимальными показателями инвалидизации и смертности, длительное лечение требует значительных затрат. Для преодоления этой проблемы, повышения эффективности лечения используются различные подходы, включающие разработку и внедрение новых режимов лечения с включением новых, максимально эффективных противотуберкулезных препаратов, применение комплексных подходов к лечению с применением хирургических методов. В последние несколько лет в связи с появлением и внедрением новых противотуберкулезных препаратов, накоплением доказательной базы значительно меняются подходы к формированию режимов этиотропной химиотерапии, непрерывно обновляются клинические рекомендации. Тем не менее, возможности реализации новых режимов при наличии широкой, нередко тотальной лекарственной устойчивости возбудителя, поликоморбидной патологии и негативного опыта предшествующего лечения часто ограничены. В связи с этим особую актуальность приобретает разработка персонализированного подхода к комплексному лечению, учитывающего не только индивидуальный спектр лекарственной чувствительности возбудителя, но

прежде всего особенности макроорганизма (течение и распространенность туберкулезного процесса, длительность туберкулезного анамнеза, опыт предыдущих курсов химиотерапии, характер сопутствующих заболеваний, индивидуальный риск нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты), а также возможность своевременного применения дополнительных методов лечения. В связи с этим актуальность диссертационного исследования А.М. Тихонова не вызывает сомнений. Целью исследования стало повышение эффективности комплексного лечения больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя путем индивидуализированного подхода к выбору режима химиотерапии, методов коллапсотерапии и хирургического лечения.

Для выполнения поставленной цели было сформулировано и решено 6 взаимосвязанных и адекватных цели **задач**, свидетельствующих о последовательности в проведении исследования и его комплексности.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций.

Результаты проведенного исследования позволили автору сформулировать четыре положения, выносимых на защиту. Все положения раскрыты в главах собственных исследований автора.

Степень обоснованности и достоверности научных положений подтверждается комплексным подходом к изучению проблемы, использованием корректных научных методов и достаточной выборки, проведением всех необходимых лабораторных исследований на сертифицированной аппаратуре, соответствующей международным требованиям и контролю качества. Для решения поставленных задач был проведен глубокий анализ результатов обследования и лечения 271 больного туберкулезом органов дыхания с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, полученных в период 2012-2020 гг. в рамках когортного проспективно-ретроспективного исследования. Все научные положения, представленные в диссертации, аргументированы и обоснованы. Ценным представляется не только полноценный статистический, но и логический анализ диссертантом полученных данных с их глубоким клиническим осмыслением.

Выводы диссертации соответствуют поставленным задачам, имеют несомненное научное и практическое значение. Практические рекомендации четко сформулированы и могут служить руководством в клинической

практике врачей – фтизиатров. Все научные положения диссертационного исследования соответствуют паспорту научной специальности 3.1.26 – фтизиатрия.

Личный вклад автора в получение научных результатов.

Диссертация является результатом самостоятельной работы автора - от этапа планирования исследования, постановки цели и задач до клинического и статистического анализа полученных результатов, построения алгоритмов, подведения итогов, формулировки выводов и рекомендаций. Автор принимал непосредственное участие в обследовании, лечении и наблюдении больных туберкулезом - участников исследования.

Научная новизна исследования состоит в том, что автором впервые проведен сравнительный анализ клинико-рентгенологических особенностей и полного спектра лекарственной чувствительности микобактерий у больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, впервые выявленных и ранее получавших лечение. Впервые изучена эффективность комплексного лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя из разных регистрационных групп (впервые выявленные, пациенты с повторными неэффективными курсами лечения, больные с рецидивом заболевания), в зависимости от состава препаратов, формирующих «ядро» режима противотуберкулезной химиотерапии. Получены новые данные о характере нежелательных реакций при использовании разных комбинаций противотуберкулезных препаратов в лечении больных туберкулезом лёгких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Впервые разработан дифференцированный подход к комплексному лечению больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в зависимости от факта ранее проводимого лечения и наличия рецидива заболевания.

К достоинствам работы следует отнести детальное и очень интересное описание характера полостных образований у впервые выявленных больных, пациентов с ранее неэффективным курсом лечения и рецидивами, глубокий анализ клинико-патогенетических особенностей течения процесса в условиях наличия широкой лекарственной устойчивости возбудителя, ответа на лечение.

Значимость для науки и практики и возможные конкретные пути их использования.

Научная и практическая значимость работы А.М. Тихонова не

вызывают сомнений. Результаты исследования дают основания широко использовать их в клинической практике. Изучены клинкорентгенологические и бактериологические особенности туберкулеза с ШЛУ возбудителя, отличающие течение заболевания у впервые выявленных пациентов, больных с рецидивами, повторными курсами химиотерапии в анамнезе. Изучена эффективность применения разных комбинаций противотуберкулезных химиопрепаратов в лечении туберкулеза с ШЛУ возбудителя в зависимости от факта ранее проводимого лечения; полученные данные являются ориентиром для дальнейших исследований в данном направлении.

Проведена оценка эффективности применения пневмоперитонеума, клапанной бронхоблокации и хирургических методов в комплексном лечении больных туберкулезом легких с ШЛУ возбудителя, разработаны предложения по формированию наиболее эффективных режимов этиотропной химиотерапии в зависимости от факта ранее проводимого лечения, наличия рецидива процесса. Автором показано, что при наличии у пациента впервые выявленного туберкулеза с ШЛУ возбудителя и любых ограничений к применению бедаквилина (в т.ч. по спектру устойчивости, сопутствующей патологии) возможно формирование альтернативной схемы лечения с высокой эффективностью. Разработаны и апробированы алгоритмы индивидуализации химиотерапии в зависимости от факта ранее проводимого лечения, возможности включения бедаквилина, распространенности процесса и наличия деструкций, направленные на повышение эффективности комплексного лечения больных туберкулезом с ШЛУ возбудителя.

Хотелось бы подчеркнуть значение диссертации для развития фтизиатрии как науки: полученные результаты расширяют представление об особенностях течения туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя; привлекают внимание к проблеме дифференцированного подхода к лечению в зависимости от длительности туберкулезного процесса и опыта этиотропной химиотерапии, сохраняющегося значения методов коллапсотерапии, клапанной бронхоблокации и хирургического лечения в составе комплексного лечения туберкулеза органов дыхания.

Полученные выводы и рекомендации внедрены в клиническую практику. Разработанный комплекс мероприятий по лечению больных туберкулезом с ШЛУ возбудителя внедрен в клиническую работу отдела фтизиатрии ФГБНУ «ЦНИИТ». Основные положения работы отражены в 10 публикациях (в том

числе 4 в рецензируемых изданиях, рекомендуемых для публикации научных результатов диссертаций, 2 в изданиях, индексируемых в международных базах данных); представлены на четырех научно-практических конференциях и конгрессах федерального и международного значения.

В дальнейшем результаты исследования могут быть более широко внедрены в общероссийском масштабе, послужить основой для разработки методических рекомендаций по лечению больных туберкулезом с преширокой и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (в актуальном определении этих терминов), возможно – для внесения дополнений в имеющиеся клинические рекомендации (в частности, в отношении дифференцированного подхода к лечению у впервые выявленных и ранее получавших лечение пациентов).

Оценка содержания и оформления работы. Диссертация является завершенным исследованием, в котором решены все поставленные задачи.

Работа изложена на 160 страницах, включает введение, обзор литературы, 3 глав, посвященных материалам, методам и результатам собственных исследований, заключение, выводы и практические рекомендации. Список литературы содержит 143 источника, в том числе 62 отечественных и 81 зарубежный. Материал изложен четко и подробно. Работа иллюстрирована 16 рисунками, 30 таблицами и 4 клиническими примерами, представлены два алгоритма, отражающие решение поставленных задач.

Во **Введении** достаточно полно раскрыта актуальность, сформулированы цель и задачи исследования, представлены его научная новизна, теоретическая и практическая значимость.

В **обзоре литературы** освещены вопросы эпидемиологии туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, причины формирования, основные направления профилактики и преодоления ШЛУ возбудителя, современные подходы к формированию режимов этиотропной химиотерапии туберкулеза с ШЛУ возбудителя, оценка данных по эффективности и безопасности медикаментозного лечения. Для полноценного понимания проблемы не хватает более глубокого анализа возможностей дополнительных методов лечения (коллапсотерапии, клапанной бронхоблокации), хирургического лечения. Тем не менее, автор подводит читателя к пониманию недостаточной разработанности проблемы и несомненной актуальности предпринятого исследования. Обзор хорошо

структурирован, отражает глубокий анализ всех доступных источников по проблематике исследования.

Вторая глава традиционно посвящена материалам и методам исследования. Подробно изложены дизайн исследования, дана подробная характеристика больных, включенных в исследование, с анализом демографических данных, клинических форм туберкулеза и спектра лекарственной устойчивости, представлены критерии отбора и распределения пациентов в группы исследования. Описаны все применяемые в исследовании клинические, рентгенологические и лабораторные методы обследования пациентов, представлена оригинальная шкала, позволяющая количественно оценить выраженность клинических симптомов туберкулеза (синдрома интоксикации, респираторной симптоматики) у пациентов в разных группах. При анализе безопасности и переносимости химиотерапии учитывались данные клинико-лабораторного мониторинга, более тщательного в первые два месяца лечения (в период максимального риска нежелательных реакций), что свидетельствует в пользу объективного учета всех возможных лекарственных осложнений. Для оценки степени тяжести нежелательных реакций использованы два вида критериев токсичности, принятые в международной практике. Методика исследования адекватна поставленным задачам; подробно описаны методы статистической обработки, адекватные поставленным задачам и достаточные для аргументированного заключения и выводов.

Третья глава посвящена оценке клинических и микробиологических особенностей туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя у больных разных регистрационных групп (впервые выявленных, поступивших после повторных курсов лечения и с рецидивом заболевания). Автор подробно описывает рентгенологические особенности процесса (в частности, характера деструктивных изменений, наличия перикавитарного фиброза как фактора, влияющего на эффективность и выбор оптимальной стратегии комплексного лечения). Следует отметить, что деструктивные изменений преобладают у пациентов всех исследуемых групп, что обусловило широкое применение методов коллапсотерапии и бронхоблокации, с включением в практические рекомендации. Кроме того, детально описаны различия в массивности бактериовыделения, спектрах дополнительной устойчивости микобактерий у впервые выявленных и ранее получавших лечения пациентов, при рецидиве заболевания. В частности,

обоснованы более широкие потенциальные возможности формирования адекватного режима химиотерапии у впервые выявленных пациентов, в том числе с перспективой сокращения длительности основного курса (в частности, при «малых» формах).

В четвертой главе детально проанализированы результаты лечения больных туберкулезом с ШЛУ возбудителя в каждой из исследуемых групп, проведен сравнительный анализ. Показано, что эффективное лечение таких пациентов должно носить только комплексный характер с использованием всех имеющихся возможностей, включая хирургическое лечение. Проанализирована частота применения пневмоперитонеума, клапанной бронхоблокации и хирургических методов в комплексном лечении больных туберкулезом с ШЛУ возбудителя, с оценкой эффективности двух последних методик при включении в комплексное лечение у каждой категории пациентов.

Создается впечатление, что низкая статистическая значимость различий в эффективности различных методов лечения в группе больных с рецидивами туберкулезного процесса связана в первую очередь с небольшим объемом этой группы, в связи с чем значение этой группы в сравнительном анализе уменьшается. Соответственно, в прогнозировании эффективности приоритетным является фактор ранее проводимого (и недостаточно эффективного) лечения.

В отдельном разделе главы проанализированы частота и спектр нежелательных реакций, развившихся при проведении химиотерапии, частота отмены препаратов в связи с лекарственными осложнениями; выделены типы реакций, наиболее часто ассоциированные с вынужденной окончательной отменой препаратов. Показано, что факт ранее проводимой химиотерапии, сроки туберкулезного анамнеза и нюансы режима противотуберкулезной химиотерапии (в частности, факт включения бедаквилина) не обладают статистически значимым влиянием на частоту и спектр и число нежелательных реакций, развившихся у одного пациента в ходе лечения. Согласно полученным результатам, переносимость противотуберкулезной химиотерапии не является фактором, значимо влияющим на результат лечения.

Показана предпочтительность включения бедаквилина в режимы химиотерапии больных туберкулезом с ШЛУ, ранее получавшим лечение. Установлено, что хирургические методы и клапанная бронхоблокация

статистически достоверно улучшают результаты лечения в группах впервые выявленных и ранее леченных больных, независимо от базовой комбинации химиопрепаратов.

Диссертация содержит четыре клинических примера, демонстрирующих эффективность лечения больных туберкулезом с ШЛУ возбудителя в зависимости от клинико-anamнестических характеристик и применения комплексного подхода.

Заключение логично подводит итог проведенного исследования, представляет собой систематизированное краткое изложение и анализ полученных результатов. Диссертация заканчивается 8 выводами и 4 практическими рекомендациями, которые вытекают из ее содержания. В дополнение к практическим рекомендациям представлены два графических алгоритма, иллюстрирующих логичную последовательность комплексных лечебных мероприятий в зависимости от возможности включения бедаквилина, распространенности процесса и наличия деструкций у впервые выявленных и ранее получавших лечение пациентов.

По построению, объему, оформлению и изложению материала диссертация полностью соответствует требованиям ВАК. Автореферат диссертации, а также все 10 публикаций полностью отражают основные положения работы. Учитывая высокую практическую значимость данного исследования, полагаю целесообразным задать диссертанту два вопроса:

- Оценивали ли Вы эффективность лечения у больных в зависимости от факта отмены противотуберкулезных препаратов в связи с развитием нежелательных реакций?

- Проводился ли учет случаев рецидива после проведенного хирургического лечения больных (включенных на начальных этапах исследования)?


Заданные вопросы не умаляют несомненных достоинств проведенного исследования и обусловлены перспективами расширенного использования результатов исследования. Принципиальных замечаний по диссертации и автореферату нет.

Заклучение

Диссертационная работа Тихонова Алексея Михайловича на тему: «Эффективность комплексного лечения больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя», представленная на соискание степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26 -

фтизиатрия, является законченным научно-квалификационным трудом, в котором содержится решение научной задачи по повышению эффективности комплексного лечения больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя с помощью индивидуализированного подхода к выбору режима химиотерапии, методов коллапсотерапии и хирургического лечения, что полностью соответствует требованиям п. 9-10 Положения «О порядке присуждения научных степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842, с изменениями в ред. Постановления Правительства Российской Федерации от 01.10.2018 № 1168), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26 – фтизиатрия.

Официальный оппонент,

ученый секретарь
Государственного бюджетного учреждения
здравоохранения «Московский городской научно-практический
центр борьбы с туберкулезом
Департамента здравоохранения города Москвы»,
доктор медицинских наук  Иванова Диана Александровна

«28» сентября 2022 г.

Почтовый адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, 10
Телефон: раб. +7 499 269 14 10, моб. +79263739477
Адрес электронной почты: d-ivanova@list.ru

Наименование учреждения: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ»).

Подпись д.м.н. Д.А. Ивановой заверяю
Начальник отдела кадров



О.Ф. Студенова