

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Шовкун Людмилы Анатольевны на диссертационную работу Бурмистровой Ирины Александровны на тему: «Эффективность химиотерапии у больных туберкулёзом лёгких, вызванным изониазид-устойчивыми штаммами возбудителя», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия.

Актуальность выбранной темы

Актуальность диссертационного исследования Бурмистровой Ирины Александровны обусловлена тем, что туберкулез в современном мире остается важным социально-значимым заболеванием. Несмотря на достигнутые успехи по снижению заболеваемости и смертности от туберкулеза, значимой проблемой является резистентность возбудителя (*Mycobacterium tuberculosis complex* (МБТ) к противотуберкулезным препаратам. Лекарственная устойчивость (ЛУ) МБТ негативно сказывается на эффективности лечения больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом, как правило требует длительного применения (от 9 до 15-18 месяцев) противотуберкулезных препаратов (ПТП) второго ряда, включая аминогликозиды, и довольно часто сопровождается выраженными побочными эффектами. Это приводит к частому досрочному прекращению курса химиотерапии и обуславливает расширение (амплификацию) спектра ЛУ МБТ у таких больных. Такой феномен возможен при лечении изониазид-резистентного туберкулеза, когда высок риск формирования множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) микобактерий.

Одним из возможных путей повышения эффективности лечения пациентов с изониазид-резистентным туберкулезом и минимизации развития полирезистентности возбудителя может быть применение наиболее эффективных схем химиотерапии с включением новых препаратов и уменьшения длительности лечения, что и определяет значимость и

своевременность диссертационного исследования Бурмистровой Ирины Александровны.

Диссертация выполнена на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России. Изложение материала традиционное, представленное введением, обзором литературы, описанием материалов и методов, главами собственного исследования, заключением, выводами и практическими рекомендациями.

Целью работы явилась оптимизация лечения больных туберкулёзом лёгких с лекарственной устойчивостью возбудителя к изониазиду при сохраненной чувствительности к рифампицину на основе оценки эффективности краткосрочного безинъекционного 4-компонентного режима химиотерапии.

Для достижения цели были сформулированы 5 задач, определяющих последовательность, объем и комплексность исследования. Положения, выносимые на защиту, отражают доказательную базу полученных результатов и соответствуют специальности 3.1.26 Фтизиатрия. Методологический подход к исследованию подтверждается обоснованностью, объективностью и достоверностью полученных результатов с применением современных статистических методов.

Автором сформулировано 4 положения, выносимых на защиту. Следует отметить системный подход и всестороннюю разработку проблему. Научные положения сформулированы четко, обоснованы и полностью раскрыты, подтверждают научно-практическую значимость исследования. Выводы диссертации соответствуют поставленным задачам, отражают полученные результаты. Практические рекомендации точные и конкретные, вытекают из результатов исследования, предложенный режим химиотерапии включен в клинические рекомендации.

Степень обоснования научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации

Все положения, выносимые на защиту, соответствуют специальности 3.1.26. Фтизиатрия. Работа Бурмистровой Ирины Александровны базируется на системном и комплексном подходе к изучению проблемы и решению поставленных задач с использованием фундаментальных методологических принципов. Комплексный подход подтверждается объективностью и обоснованностью научных положений и рекомендации, достоверностью результатов диссертационной работы. Для обоснования полученных результатов, выводов и рекомендаций автором были использованы современные методы статистического анализа. Диссертация выполнена на достаточном по объему материале. Дизайн работы хорошо спланирован. Дана подробная характеристика включенных в исследование 1860 больных туберкулёзом лёгких с устойчивостью МБТ к изониазиду и сохранённой чувствительностью к рифампицину независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулёзным препаратам, зарегистрированных для лечения в 2015 году в 18 субъектах Российской Федерации. Для решения поставленных задач проведено ретроспективное наблюдательное когортное исследование 1860 больных туберкулёзом органов

дыхания с устойчивостью МБТ к изониазиду и сохранённой чувствительностью к рифампицину независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулёзным препаратам, зарегистрированных для лечения в 2015 году в 18 субъектах Российской Федерации.

Для изучения спектра лекарственной устойчивости возбудителя исследуемые пациенты были разделены на две группы в зависимости от длительности течения туберкулёза органов дыхания: 1-я группа – 1220 пациентов с впервые выявленным туберкулёзом органов дыхания, 2-я группа – 640 больных с ранее леченым туберкулёзом органов дыхания.

Представленные в работе научные положения изложены логично и последовательно, аргументированы результатами исследования, полностью отражают суть научного исследования. Положения, вынесенные на защиту, демонстрируют как большую теоретическую, так и практическую значимость работы. Следует отметить системный подход, глубокую всестороннюю разработку проблемы и масштабность исследования, которое охватывает период 7 лет.

Выводы и практические рекомендации обобщают полученные в работе результаты и вытекают из анализа данных. Автором обоснован, с точки зрения доказательной медицины, короткий безинъекционный режим химиотерапии больных с изониазид-резистентным туберкулезом, что позволяет повысить эффективность лечения, минимизировать возникновение нежелательных побочных реакций на прием противотуберкулезных препаратов, снизить количество «отрывов» от лечения.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов.

Достоверность результатов диссертационного исследования Бурмистровой Ирины Александровны подтверждается большим объемом фактического материала: проведен анализ 1860 клинических наблюдений, что позволило автору сформулировать и доказать основные научные положения работы. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, поскольку опирается на широкий спектр современных клинико-инструментальных и лабораторных методов исследования и подтверждается современной статистической обработкой.

Научная новизна исследования не вызывает сомнений: автором впервые в современных условиях изучен полный спектр лекарственной устойчивости возбудителя к препаратам первого и второго ряда у большого количества больных туберкулезом с резистентностью к изониазиду и сохранённой чувствительностью к рифампицину.

Впервые у данной категории пациентов изучена частота и риск амплификации лекарственной устойчивости микобактерий при длительных схемах химиотерапии с применением инъекционных препаратов.

Впервые у больных с изониазид-резистентным туберкулезом проведена оценка факторов риска развития рецидивов, в том числе при лечении различными режимами химиотерапии.

Впервые проведена сравнительная оценка эффективности длительного режима химиотерапии с применением аминогликозидов и короткого полностью перорального режима с применением четырехкомпонентной схемы лечения больных с изониазид-резистентным туберкулезом.

Значение для науки и практики, полученных автором результатов

Диссертационная работа И.А. Бурмистровой имеет большую научную и практическую значимость. Представленные в работе сведения имеют важное теоретическое научное и практическое значение. Теоретическая значимость работы заключается в подтверждении положения о том, что амплификация лекарственной устойчивости микобактерий (МБТ) возникает при эмпирическом назначении режимов химиотерапии при неустановленной резистентности к рифампицину, фторхинолонам и аминогликозидам.

Формирование лекарственной устойчивости к рифапмицину в процессе лечения у больных с изониазид-резистентным туберкулёзом наблюдается у 37,6% и является ведущей причиной развития рецидивов у больных данной категории. Формирование лекарственной устойчивости МБТ к фторхинолонам в процессе лечения наблюдается у 15,8% этих больных

Лекарственная устойчивость МБТ к фторхинолонам и аминогликозидам у пациентов с изониазид-резистентным туберкулезом является фактором риска неблагоприятного результата лечения и развития рецидива заболевания.

Очень важна практическая значимость диссертационного исследования, которая тесно связана с теоретической составляющей, вытекает из полученных результатов и определяется эффективностью

лечения пациентов с изониазид-резистентным туберкулезом. В основу оптимизации химиотерапии легла разработка укороченного 6-месячного (в сравнении с 9-месячным) полностью перорального режима химиотерапии указанного выше контингента больных.

Полученные результаты позволили создать научно-обоснованный подход к выбору химиотерапии туберкулеза лёгких с подтвержденной устойчивостью к изониазиду и чувствительностью к рифампицину, предложен алгоритм составления схемы терапии больных с изониазид-резистентным туберкулезом.

Результаты исследования стали основой для включения нового режима лечения больных изониазид-резистентным туберкулезом в клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых» 2022 года.

Соответствие диссертации паспорту специальности

По теме, методам научного исследования, а также предложенным научным положениям представленная научно-исследовательская работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.26. Фтизиатрия, пунктам 6 и 8 направлений исследований.

Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из Перечня Сеченовского Университета/ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных.

По результатам исследования автором опубликовано 5 работ в журналах, входящих в международную индексируемую базу данных Scopus, из них 4 – научные статьи и 1 статья – материалы Всероссийской конференции с международным участием.

Характеристика структуры и оценка содержания диссертации

Диссертация Бурмистровой Ирины Александровны имеет традиционную структуру, изложена на 138 страницах, состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение), заключения, выводов, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, приложения.

Список литературы включает 132 работы, из которых 60 принадлежат отечественным, а 72 – иностранным авторам. Работа содержит 31 таблицу и иллюстрирована 32 рисунками.

Введение достаточно полно раскрывает актуальность проведенного исследования, в нем сформулированы степень разработанности, личный вклад автора, цель и задачи исследования, представлены новизна и практическая значимость исследования.

Обзор литературы (1 глава) достаточно обширен, представлен анализом отечественной и зарубежной литературы по теме исследования, и в полном объеме отражает знание автором изучаемых вопросов. Раскрыты исторические и современные аспекты проблемы лекарственной устойчивости МБТ в широком диапазоне и отдельно проблема изониазид-устойчивого туберкулеза, методы определения лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам, а также описаны схемы лечения различных вариантов резистентного туберкулеза и их эффективности, включая предикторы неблагоприятных исходов лечения. Подробно оценены генетические аспекты резистентности МБТ к противотуберкулезным препаратам. На основании анализа большого объема литературы автором доказана необходимость проведения данного исследования, актуальность и своевременность которого не вызывает сомнения.

Вторая глава традиционно посвящена материалам и методам исследования. Подробно описан дизайн исследования, дана подробная характеристика включенных в исследование 1860 больных туберкулёзом лёгких с устойчивостью МБТ к изониазиду и сохранённой чувствительностью к рифампицину независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулёзным препаратам, зарегистрированных для лечения в 2015 году в 18 субъектах Российской Федерации. Представленные группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту, клиническим формам туберкулеза, наличию бактериовыделению и деструкции легочной ткани.

Определение факторов, влияющих на результаты лечения, было проведено с помощью вычисления отношения шансов (OR) и расчета границ 95% доверительного интервала (ДИ). Межгрупповые различия определяли по критерию соответствия (χ^2), достоверность результатов исследования определялась как минимум с 95% вероятностью безошибочного прогноза (величина p , доверительные интервалы).

В третьей главе автором подробно проанализирована когорта пациентов с изониазид-резистентным туберкулёзом лёгких. Для изучения спектра дополнительной устойчивости возбудителя к противотуберкулезным препаратам и результатов лечения больные условно разделены на 2 группы:
1-я группа – 1220 больных с впервые выявленным туберкулёзом;
2-я группа – 640 больных с ранее леченым туберкулёзом.

В результате анализа выявлено, что ЛУ МБТ к аминогликозидам и фторхинолонам регистрировалась в основном у пациентов с ранее леченым туберкулёзом по сравнению с больными с впервые выявленным туберкулёзом лёгких – 26 (10,7 %) и 39 (4,5%) соответственно ($p < 0,05$). У больных с впервые выявленным туберкулёзом благоприятные результаты лечения отмечали достоверно чаще по сравнению с ранее лечеными пациентами – 771/1220 (88,0%) и 164/640 (67,2%) ($p < 0,05$).

В процессе лечения формирование ЛУ МБТ к рифампицину происходило с одинаковой частотой (13,2%) и (15,5%) соответственно, тогда как ЛУ к аминогликозидам отмечали достоверно чаще у пациентов 2 группы (с ранее леченым туберкулёзом) по сравнению с больными 1 группы (с впервые выявленным туберкулёзом) -19,1% против 7,1% ($p < 0,05$), равно как и к фторхинолонам - 19,1% против 4,0% соответственно ($p < 0,05$).

Автор доказала, что наиболее значимыми медицинскими факторами, способствующими амплификации лекарственной устойчивости до МЛУ, являются: первичная лекарственная устойчивость МБТ к комбинации препаратов «изониазид + аминогликозид + фторхинолон» (ОШ=3,86; 95% ДИ 1,12–6,88; $p < 0,05$).

На результат лечения влияет распространенный деструктивный процесс в легких и не учитываемая при назначении режима химиотерапии ЛУ к фторхинолонам и аминогликозидам до получения результата теста на лекарственную чувствительность.

В четвертой главе автором проводится изучение частоты и рисков формирования рецидивов у больных изониазид-резистентным туберкулезом. В течение двух лет наблюдения после успешного завершения курса химиотерапии у пациентов с ИР-ТБ было зарегистрировано 10,3% случаев рецидивов заболевания, дана подробная характеристика этих больных. Автором установлено, что факторами риска, способствующими развитию рецидивов, могут быть как медицинские, так и социальные: возраст – рецидивы возникают в более старшем возрасте (55–64 года); устойчивость МБТ к комбинации «изониазид + аминогликозид + фторхинолон» – установлено, что наличие устойчивости МБТ как только к изониазиду при выявлении ИР-ТБ (ОШ=0,44; 95% ДИ 0,30–0,66; $p<0,05$), так и устойчивость МБТ к комбинации «изониазид+аминогликозид+фторхинолон» (ОШ=7,26; 95% ДИ 3,90–13,55; $p<0,05$); эмпирическое применение комбинации противотуберкулёзных препаратов основного ряда в период ожидания результата ТЛЧ (ОШ=0,36; 95% ДИ 0,24–0,57; $p<0,05$); наличие хронических сопутствующих заболеваний других органов и систем (ОШ=1,43; 95% ДИ 1,00–2,07; $p<0,05$); наличие хронического алкоголизма (ОШ=2,25; 95% ДИ 1,02–5,00; $p<0,05$) и отсутствие работы у лиц трудоспособного возраста (ОШ=1,98; 95% ДИ 1,36–2,88; $p<0,05$).

Очень интересен вывод автора о том, что распространенность туберкулёзного процесса, наличие бактериовыделения и деструкции лёгочной ткани при первом выявлении ИР-ТБ не влияли на возможность развития рецидивов туберкулёза в дальнейшем. Поэтому вышеуказанные факторы не были отнесены к факторам риска развития рецидивов туберкулёза лёгких.

В главе 5 представлены результаты лечения изониазид-резистентного туберкулеза двумя схемами лечения, отличающимися по длительности курса химиотерапии и количеству противотуберкулезных препаратов. 292 больных с ИР-ТБ туберкулёзом были разделены на группы, согласно используемой лечебной схемы из 4 («А» - основная) и 5 («Б» - контрольная) противотуберкулёзных препаратов, со сроками лечения: 6-ти либо 9-ти месяцев соответственно. Эффективность химиотерапии по завершении основного курса больных не имела статистически значимого различия: эффективный курс зарегистрирован у пациентов группы «А» при 6-месячной безинъекционной схеме в 88,8%, у пациентов группы «Б» при 9-месячной пятикомпонентной схеме – в 88,2%. При анализе рецидивов туберкулёза в течение последующих двух лет после перевода в III группу диспансерного наблюдения установлено, что у эффективно леченых пациентов рецидивы в группе «А» регистрировали реже, чем в группе «Б»: в 5,1% и 10,1% случаев соответственно. Доказано, что эффективность лечения (абациллирование мокроты и заживление деструктивных изменений в лёгких) 4-компонентной безинъекционной схемы аналогичны стандартной 5-компонентной схеме, при этом сроки лечения стали короче на 3 месяца

В главе «Заключение» логично подведен итог диссертационного исследования, кратко перечислены основные этапы работы. Дано лаконичное изложение материалов и методов исследования, анализ и обсуждение полученных в ходе работы результатов. По результатам сформировано 7 выводов и практические рекомендации. Выводы диссертационной работы научно обоснованы большим количеством клинических наблюдений, сформулированы четко, соответствуют поставленным цели и задачам. Результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на научно-практических конференциях различного уровня, в том числе международного, а также внедрены в работу практического здравоохранения (схема химиотерапии включена в клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых») и учебный процесс.

Принципиальных замечаний нет.

Есть вопрос: чем можно объяснить тот факт, что несмотря на то, что эффективность химиотерапии у больных обеих групп с разной длительностью терапии (6 мес. и 9 мес.) не имела статистически значимого различия: эффективный курс зарегистрирован у пациентов группы «А» при 6-месячной безинъекционной схеме в 88,8%, у пациентов группы «Б» при 9-месячной пятикомпонентной схеме – в 88,2%, однако при анализе рецидивов туберкулёза установлено, что у эффективно леченых пациентов рецидивы зарегистрированы в группе «А» – в 5,1%, а в группе «Б» больше – в 10,1% в течение последующих двух лет после перевода в III группу диспансерного наблюдения.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат диссертации полностью отражает содержание диссертационной работы, в том числе соответствует основным положениям и выводам диссертации. Особо следует отметить четкость и логичность изложения, а также высокую информативность автореферата. Замечаний нет.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

К достоинствам работы следует отнести масштабность исследования, системный и новый подход к повышению эффективности лечения больных с туберкулёзом лёгких, вызванным изониазид-устойчивыми штаммами возбудителя. Диссертационное исследование является перспективным направлением, которое следует разрабатывать для обоснования новых режимов терапии больных с различным спектром лекарственной устойчивости. Кроме того, можно обоснованно считать, что предложенные изменения в режимах лечения могут дать существенную экономию материальных средств. Следует особо отметить актуальность и своевременность проведенного исследования, в котором нуждается практическое здравоохранение.

Надо отметить хороший литературный язык и грамотность автора, отличную иллюстрацию работы. Полнота и актуальность изложенных литературных источников позволяет рекомендовать издание обзора литературы отдельным печатным трудом.

Диссертация изложена на 138 страницах, состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение), заключения, выводов, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, приложения. Список литературы включает 132 работы, из которых 60 принадлежат отечественным, а 72 – иностранным авторам. Работа содержит 31 таблицу, иллюстрирована 32 рисунками, 2 клиническими наблюдениями.

Личное участие соискателя в получении результатов

Автором самостоятельно определены основные направления исследования, сформулированы его цели и задачи, выполнен обзор отечественной и зарубежной литературы, разработана программа исследования (85%). Осуществлен сбор материала, формирование базы данных, анализ, обобщение и интерпретация 11 полученных результатов научного исследования. Сформулированы основные положения, выносимые на защиту, и научная новизна. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном выполнении всех этапов научного исследования. Автор непосредственно подготавливала материалы для научных публикаций и участия в научно-практических конференциях.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Бурмистровой Ирины Александровны на тему: «Эффективность химиотерапии у больных туберкулёзом лёгких, вызванным изониазид-устойчивыми штаммами возбудителя» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи - оптимизация лечения больных туберкулёзом лёгких с лекарственной устойчивостью

