

В настоящее время в Российской Федерации сохраняется тенденция к увеличению числа больных, выделяющих микобактерии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Поиск эффективных схем химиотерапии больных туберкулезом с множественной лекарственной

устойчивостью (МЛУ ТБ) сохраняет свою актуальность. Адекватная химиотерапия больных, выделяющих микобактерии туберкулеза (МБТ) с множественной лекарственной устойчивостью, предусматривает назначение оптимальной комбинации химиопрепаратов резервного ряда. Однако набор препаратов резерва ограничен, а их противотуберкулезная активность значительно уступает действию препаратов основного ряда. До сих пор не теряет актуальности стремление исследователей искать методы лечения, которые позволили бы улучшить переносимость препаратов, повысить их терапевтическое действие за счет изменения путей введения, в частности изониазида, как высокоэффективного противотуберкулезного препарата основного ряда. В настоящее время нет единого мнения о полном исключении изониазида из режимов химиотерапии для лечения больных с МЛУ ТБ. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует применять изониазид в высоких дозах при лечении МЛУ ТБ. Ряд отечественных исследователей отмечают, что при применении изониазида необходимо учитывать степень инактивации препарата, у сильных инактиваторов изониазида наблюдался меньший терапевтический эффект, а у слабых инактиваторов – больший. Также имеются единичные работы, где при назначении режима химиотерапии рекомендуется учитывать степень устойчивости возбудителя туберкулеза к антибактериальным препаратам. При применении комбинированных препаратов, в состав которых входит изониазид, ряд исследователей отмечают достижение высоких показателей эффективности химиотерапии у больных МЛУ ТБ, видимо за счет синергизма изониазида с противотуберкулезными препаратами как основного, так и резервного ряда. Таким образом, в настоящее время клиническая эффективность лечения больных деструктивным инфильтративным туберкулёзом лёгких с МЛУ МБТ с низким уровнем устойчивости к изониазиду при включении изониазида в режим химиотерапии с учетом изменений путей его введения не определена. Актуальность диссертационного исследования Догоровой О.Е., предлагающее конкретные научно-методические и практические решения, направленные на повышение эффективности химиотерапии больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, является своевременным и несомненным.

Связь выполненных работ с планами соответствующих отраслей наук

Диссертационная работа Догоровой О.Е. «Индивидуализированная химиотерапия больных инфильтративным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя» выполнена в полном соответствии с основным планом научно-исследовательских работ ГБУ РС (Я) «Научно-практический центр «Фтизиатрия» и является составной частью НИОКР на тему ««Клинико-эпидемиологическая оценка вариантов генотипов микобактерий туберкулеза, циркулирующих в Республике Саха (Якутия) и совершенствование мероприятий эпидемиологического надзора» (государственный контракт № 93 от 09.12.2014) в разделе химиотерапии туберкулеза. Тема диссертации утверждена на заседании Ученого Совета ГБУ РС (Я) «Научно-практический центр «Фтизиатрия» 18.12.2013 г. (протокол №7.1).

Новизна исследований и наиболее существенные научные результаты

Научная новизна исследования не вызывает сомнений. В диссертации впервые дана молекулярно-генетическая характеристика микобактерий туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью у больных инфильтративным туберкулезом легких в условиях Крайнего Севера. Выявлены данные, что в популяции преобладает генотип семейства Beijing (74,6 %) и резистентность к изониазиду в подавляющем большинстве обусловлена мутацией в гене *katG* (86,2 %), в 10,3 % случаев в сочетании *katG* и *inhA* и в 3,5 % случаев – только в гене *inhA*. Автором впервые проведен и представлен анализ динамики концентрации изониазида в сыворотке крови при различных путях введения с учетом типов инактивации препарата у больных туберкулезом коренной популяции жителей Севера. В результате выполненных исследований у коренных жителей Севера преимущественно определяется слабый (45,2 %)($p < 0,01$) и средний (48,1 %) типы инактиватора по сравнению с пришлым населением, где преобладают сильные (43,5 %) ($p < 0,01$) и средние инактиваторы (47,8 %). При лимфотропном введении изониазида с последующим фотофорезом в сыворотке крови больных через 1,5, 6 и 9 час. ($p < 0,01$) по сравнению с

другими методами определяется терапевтическая концентрация изониазида с более замедленным снижением, свидетельствующая о преимуществе данного метода с сохранением максимальной концентрации препарата в местах направленных инъекций. В работе четко определены показания для индивидуализированного введения изониазида в режим химиотерапии больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких с МЛУ МБТ с учетом уровня резистентности возбудителя туберкулеза и типом инаktivации изониазида среди коренного и пришлого населения в условиях региона Крайнего Севера. При проведенном сравнительном анализе научно обоснована эффективность разработанной методики введения изониазида региональным лимфотропным путем в сочетании с фотофорезом в химиотерапию туберкулеза легких с МЛУ МБТ, которая подтверждается высокими показателями по прекращению бактериовыделения в 1,4 раза (ОШ 5,1; 95 % ДИ 1,85–14,09) и по закрытию полостей распада в 1,6 раза (ОШ 3,42; 95 % ДИ 1,51–7,72).

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов

Диссертационное исследование Догоровой О.Е. является законченной работой. Достоверность результатов диссертации основывается на обследовании и лечении 152 впервые выявленных больных деструктивным инфильтративным туберкулезом легких с МЛУ МБТ. Обоснованность научных положений, выводов достигается адекватным выбором и тщательной разработкой дизайна исследования. Для достижения цели использованы современные методы исследования, которые имеют высокую чувствительность и специфичность. Примененные статистические методы обработки материала подтверждают достоверность полученных результатов. Обзор литературы охватывает современные литературные источники, достаточно полно раскрывает поставленные вопросы. Список использованной литературы содержит достаточное количество отечественных и зарубежных источников.

Основные положения, выводы и практические рекомендации диссертации обсуждены, четко аргументированы, логически вытекают из

результатов проведенного исследования и позволяют научно обосновать дополнительное применение изониазида в лечении пациентов туберкулеза легких с МЛУ МБТ.

Значимость для медицинской науки и практики, полученных автором диссертации результатов

Научная значимость диссертационного исследования Догоровой О.Е. заключается в том, что на основании проведенной работы обоснованы показания для повышения эффективности лечения больных с множественной лекарственной устойчивостью с учетом индивидуальных и популяционных особенностей. Для индивидуализированной химиотерапии больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью важно учитывать в совокупности особенности макроорганизма, фармакокинетику противотуберкулезных препаратов и характеристику возбудителя туберкулеза, циркулирующего в регионе.

В работе определены особенности медико-социальной характеристики, клинико-рентгенологического течения впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких с МЛУ МБТ в регионе Крайнего Севера. На основании применения новых методов исследования даны молекулярно-генетическая и бактериологическая характеристики возбудителя туберкулеза с МЛУ, распространенного в регионе. Внедрение в практическое здравоохранение рекомендаций к включению изониазида в стандартный режим химиотерапии впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких с МЛУ МБТ путем лимфотропного введения в сочетании с фотофорезом при низкой степени устойчивости к изониазиду и с учетом его инаktivации в организме больного позволит повысить эффективность лечения сложной категории больных. Предложенные практические рекомендации будут способствовать улучшению эпидемиологической обстановки и уменьшать распространение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью.

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов

Результаты диссертационной работы Догоровой О.Е. обосновывают возможность применения противотуберкулезного препарата первого ряда изониазида в лечении пациентов с инфильтративным туберкулезом легких при первичной множественной лекарственной устойчивости к нему. Результаты работы определили четкие показания к индивидуализированной химиотерапии туберкулеза с МЛУ МБТ. Материалы работы могут быть рекомендованы для широкого круга специалистов, в частности фтизиатров, организаторов здравоохранения, а также преподавания соответствующих дисциплин студентам медицинских вузов.

С личным участием автора разработаны и утверждены информационное письмо «Характеристика больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя заболевания в Республике Саха (Якутия)», пособие для врачей «Региональная лимфотропная терапия в сочетании с фотофорезом у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью». Получен положительный результат формальной экспертизы заявки на изобретение «Способ лечения инфильтративного туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью» (№ 2016121956 от 02.06.2016).

Оценка содержания диссертации

Работа изложена на 142-х страницах машинописного текста, иллюстрирована с помощью 18-ти таблиц, 23-мя рисунками. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, четырех глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Библиографический указатель содержит 227 источников, в том числе 59 – зарубежных авторов. Основные положения диссертации отражены в 22 печатных работах, в том числе 5 статей в научных журналах и изданиях,

которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Содержание автореферата полностью соответствует диссертации. Выводы, практические рекомендации, положения, выносимые на защиту, сформулированы корректно и логично следуют из основных результатов проведенных исследований. Принципиальных замечаний по работе нет.

Заключение

Диссертационная работа Догоровой Оксаны Егоровны на тему «Индивидуализированная химиотерапия больных инфильтративным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16. – фтизиатрия, является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненного автором исследования содержится решение научной задачи, имеющей важное значение для фтизиатрии – повышение эффективности лечения больных впервые выявленным деструктивным инфильтративным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза при индивидуализированном подходе к химиотерапии.

По актуальности, методологическому уровню, научной новизне, практической значимости, содержанию и форме, полноте изложения и обоснованности выводов работа Догоровой О.Е. полностью соответствует требованиям пункта 9 Положения о порядке присуждения ученой степени, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 №842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – «фтизиатрия».

Диссертация и отзыв обсуждены и одобрены на заседании кафедры кожных, венерических болезней и фтизиопульмонологии Северного государственного медицинского университета по специальности фтизиатрия 14.01.16, протокол № 4 от 19.04.2017.

ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России
163000 г. Архангельск, пр. Троицкий, д. 51
Тел: 8 (8182) 28-57-91;
факс 8 (8182) 28-65-95
Электронная почта: info@nsmu.ru
Официальный сайт: www.nsmu.ru

Заведующий кафедрой фтизиопульмонологии
Северного государственного медицинского университета,
проф., чл.-корр. РАН, д.м.н.  Марьяндышев Андрей Олегович

Подпись Марьяндышева Андрея Олеговича удостоверяю
Специалист по кадрам

