ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА
на диссертацию Оксаны Егоровны Догоровой
«ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ИНФИЛЬТРАТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ»,
представленную на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия

На протяжении последних 15 лет в Российской Федерации наблюдается устойчивая тенденция к снижению основных эпидемиологических показателей по туберкулезу – заболеваемости, распространенности и смертности. Однако с каждым годом увеличивается удельный вес впервые выявленных пациентов, выделяющих микобактерии туберкулеза (МБТ) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). Так, за период с 2006 по 2015 гг. этот показатель в РФ вырос с 11,4 до 26,8%. Россия входит в число 22 стран с высоким бременем туберкулеза, при этом занимает третье место в мире по распространенности туберкулеза с МЛУ.

Лечение больных с МЛУ возбудителя представляет значительные сложности в связи с меньшей эффективностью включаемых в комбинацию препаратов резервного ряда, характеризующихся в большинстве своем бактериостатическим эффектом в отношении МБТ, и более частыми побочными эффектами по сравнению с препаратами основного ряда. Проблема поиска путей улучшения переносимости противотуберкулезных препаратов, повышение их терапевтического действия за счет изменения путей введения стоит достаточно остро в условиях распространения туберкулеза с МЛУ. Достижение высоких концентраций противотуберкулезных препаратов в очаге специфического воспаления является одной из важных задач, направленных на повышение эффективности химиотерапии.

В связи с этим исследование Оксаны Егоровны Догоровой посвящено актуальной проблеме фтизиатрии – разработке эффективных методов лечения больных туберкулезом легких, выделяющих микобактерии с множественной лекарственной устойчивостью.

Целью исследования О. Е. Догоровой является повышение эффективности лечения больных впервые выявленным деструктивным инфильтративным

туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза при резистентности к изониазиду в концентрации 1 мкг/мл.

Диссертант поставила перед собой задачи: дать медико-социальную характеристику больных с впервые выявленным инфильтративным деструктивным туберкулезом легких с МЛУ МБТ в Республике Саха (Якутия); изучить молекулярно-генетические и бактериологические характеристики МБТ у обследуемых пациентов; определить частоту встречаемости типов инактиваторов изониазида у коренного и пришлого населения региона Крайнего Севера; разработать показания к включению изониазида в химиотерапию больных впервые выявленным деструктивным инфильтративным туберкулезом легких с МЛУ МБТ и оценить эффективность индивидуализированной химиотерапии больных впервые выявленным деструктивным инфильтративным туберкулезом легких с МЛУ МБТ при различных путях введения изониазида.

Проведенное диссертационное исследование обладает несомненной научной новизной. Автор установила, что в условиях Крайнего Севера у 74,6 % впервые выявленных пациентов с деструктивным инфильтративным туберкулезом легких с МЛУ встречается генотип Beijing. Резистентность к изониазиду в основном 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. При этом коренные жители Севера являются преимущественно слабыми инактиваторами изониазида. Диссертант показала, что добавление изониазида (при низкой степени резистентности к нему) в схему лечения инфильтративных форм туберкулеза с МЛУ в виде регионального лимфотропного введения в сочетании с фотофорезом позволяет добиться более частого прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада.

Практическая значимость диссертационного исследования заключается в обосновании и внедрении показаний к разработанной автором методики индивидуализированного включения изониазида в стандартный IY режим химиотерапии впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких с МЛУ МБТ. Предложен метод регионального лимфотропного введения изониазида

в сочетании с фотофорезом, разработаны оптимальные схемы и пути введения. Метод подразумевает наличие у пациента устойчивости к низким концентрациям изониазида и учитывает скорость его инактивации в организме.

Диссертация изложена на 142 страницах машинописного текста. Структура традиционна, диссертация состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материалы и методы результаты собственного исследования, обсуждение результатов), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 227 источниками, из которых 59 – зарубежных. Полученные результаты проиллюстрированы 18 таблицами и 23 рисунками.

Обзор литературы написан на основании достаточного количества современных отечественных и зарубежных источников, изложен в логической последовательности. Автор дает классификацию лекарственной устойчивости, подробно характеризует механизмы ее формирования, представляет современные молекулярно-генетические методы определения ДНК возбудителя и лекарственной устойчивости. В обзоре представлены методы введения противотуберкулезных препаратов, в частности, изониазида, позволяющие достичь высоких концентраций лекарственных средств в сыворотке крови. Подробно обсуждаются механизмы инактивации изониазида и частота встречаемости разных инактиваторов в популяциях. Обзор завершается резюме. Обзор литературы показывает, что автор хорошо ориентирован в проблеме, имеет собственное мнение по основным положениям проводимого исследования и обосновывает актуальность данного исследования.

Методология выполнения работы соответствует современным требованиям, решение каждой задачи основано на анализе репрезентативной выборки и адекватных методах исследования, которые позволяют сделать соответствующие выводы. Для решения поставленных задач выполнено клиническое сравнительное проспективное исследование по типу «случай-контроль» результатов лечения больных с впервые выявленным инфильтративным деструктивным туберкулезом легких с МЛУ МБТ, представленных в четырех группах наблюдения. Пациентам 1 группы был дополнительно назначен изониазид в IV режиме химиотерапии

путем регионального лимфотропного введения, пациентам 2 группы – изониазид внутривенно капельно, 3 группы – изониазид внутримышечно, пациенты 4 контрольной группы получали стандартный IV режим химиотерапии без изониазида. Статистическая обработка проводилась с использованием критериев Шапиро – Уилка, Краскела – Уоллиса, $\chi 2$ Пирсона, определялся относительный риск неэффективности лечения с помощью отношения шансов и его 95 % доверительного интервала. Формирование базы данных и статистической обработки результатов проведено с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 22. Используемые методики и объем клинических наблюдений не вызывают сомнения в достоверности результатов и обоснованности научных положений и выводов.

Значительный научный и практический интерес представляют результаты собственных наблюдений автора. Глава 3, посвященная результатам собственных исследований, состоит из 6 подглав: «Медико-социальная характеристика больных инфильтративным туберкулезом легких с МЛУ», «Спектр первичной МЛУ МБТ в группах наблюдения», «Результаты исследования мочи на ацетилирование изониазида у больных МЛУ туберкулезом», «Результаты молекулярно-генетических исследований МБТ с МЛУ», «Результаты определения изониазида в сыворотке крови больных с использованием метода ВЭЖХ при различных путях его введения», «Результаты лечения больных инфильтративным туберкулезом с МЛУ МБТ с низким уровнем резистентности к изониазиду».

В главе 3.1 автором показано, что пациенты, страдающие деструктивными формами инфильтративного туберкулеза легких с МЛУ возбудителя, имеют характерный медико-социальный статус: отсутствие постоянной работы, контакт с больным туберкулезом с МЛУ МБТ, наличие алкогольной зависимости, нарушение декретированных сроков ФЛГ-обследования, распространенность поражения легочной паренхимы, обильное бактериовыделение, сопутствующие гнойные эндобронхиты. Подробно представлена клиническая и социальная характеристика пациентов, распространенность процесса, результаты дополнительных методов исследования (спирография, фибробронхоскопия).

Глава 3.2 посвящена изучению лекарственной устойчивости у наблюдаемых пациентов. Подавляющее большинство больных имели МЛУ не только к

изониазиду и рифампицину, но и к стрептомицину. Часто регистрировалась лекарственная устойчивость к канамицину, этамбутоду. Все четыре группы были сопоставимы по спектру лекарственной устойчивости.

Глава 3.3 отражает результаты исследования ацетилирования изониазида у больных туберкулезом. Коренные жители Севера чаще всего по сравнению с пришлым населением относятся к слабым ацетиляторам изониазида (45,4% и 8,4% соответственно). Этот факт дополнительно обосновывает целесообразность введения изониазида в схемы лечения больных туберкулезом с МЛУ.

В главе 3.4 показано, что устойчивость к изониазиду в условиях региона Крайнего Севера чаще обусловлена изолированной мутацией в гене katG – у 86,2% пациентов, в гене inhA – только у 3,5%, сочетание мутаций в katG и inhA имело место у 10,3% больных. Мутации в гене inhA соответствуют низкому уровню устойчивости к изониазиду (МИК 0,25–0,5 мкг/мл); в гене katG 315 – среднему уровню (МИК 2 мкг/мл); в гене katG – высокому уровню (МИК 8 мкг/мл). Следует отметить, что у обследованных пациентов преобладал Пекинский генотип МБТ (74,6 %).

В главе 3.5 нашли отражение результаты высокоэффективной жидкостной хроматографии, позволяющей определить концентрацию изониазида в сыворотке крови у больных туберкулезом при разных путях введения препарата (лимфотропный, внутривенный, внутримышечный). Изониазид при всех методах введения через 1,5 часа попадает в кровоток и его концентрация зависит от метода введения. При региональном лимфотропном введении изониазида с фотофорезом обеспечивается содержание бактерицидной концентрации препарата в сыворотке крови больных более продолжительное время, и достигается высокий положительный эффект при лечении.

Глава 3.6 посвящена результатам лечения больных четырех групп – с использованием лимфотропного введения изониазида в сочетании с фотофорезом, внутривенного, внутримышечного введения и группы сравнения без изониазида. Показаниями для индивидуализированной методики химиотерапии у больных туберкулезом легких с МЛУ МБТ с региональным лимфотропным введением изониазида в сочетании с фотофорезом являются: впервые выявленный

инфильтративный туберкулез легких, деструктивный процесс, МЛУ МБТ с низкой степенью устойчивости к изониазиду в 1мкг/мл, слабый и средний тип инактивации изониазида, приверженность больного к лечению. Применение индивидуализированной методики химиотерапии у больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких с МЛУ МБТ с включением регионального лимфотропного введения изониазида в сочетании с фотофорезом при низкой степени резистентности к изониазиду значительно повышает эффективность лечения через 6 месяцев: по срокам ликвидации клинических проявлений в 1,3 раза; по прекращению бактериовыделения в 1,4 раза; по закрытию полостей распада – в 1,6 и до 1,2 раза сокращает сроки стационарного этапа лечения для проведения интенсивной фазы химиотерапии. Автором установлено, что в группе пациентов, получавших лимфотропное введение изониазида, через 8 месяцев химиотерапии закрытие полостей распада наблюдается у 85,4 %, а прекращение бактериовыделения – у 94,5 %, что значимо больше, чем в других исследуемых группах.

Глава 4 в полной мере отражает суть работы, содержит обсуждение полученных результатов исследования. Выводы, научные положения, достоверность, научная и практическая новизна полученных результатов обоснованы.

Личный вклад автора заключается в сборе и анализе данных литературы, постановке цели и задач, ведении и ежедневной курации пациентов, планировании и проведении исследований по теме диссертации, обработке и анализе историй болезней, статистической обработке полученных результатов.

В целом диссертация О.Е. Догоровой оценивается положительно, имеются небольшие стилистические замечания и вопросы, не умаляющие значение диссертации:

1. Считаете ли Вы, что можно рекомендовать включение изониазида в схемы лечения другими клиническими формами туберкулеза легких, например, диссеминированным, фиброзно-кавернозным, а не только ограничивать показания инфильтративным туберкулезом в фазе распада?

2. Возможно ли, на Ваш взгляд, использование изониазида у быстрых его

ацетиляторов при условии резистентности к низким концентрациям препарат (1 мгк/мл)?

3. Приведенные Вами клинические примеры отражают наличие в режиме химиотерапии изониазида и циклосерина, при этом побочные реакции со стороны ЦНС, согласно Вашим данным, встречаются не часто. Считаете ли Вы возможным рекомендовать сочетание двух нейротоксичных препаратов – изониазида и циклосерина – в схемах лечения больных туберкулезом с МЛУ?

Основные положения диссертации опубликованы в 22 работах, в том числе в 5 статьях в журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Результаты исследований внедрены в учебный процесс кафедры фтизиатрии на факультете последипломного обучения Медицинского института Северо-Восточного федерального университета имени М. К. Аммосова; изданы методические пособия «Оптимизация организации мониторинга эффективности лечения больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью в Республике Саха (Якутия)» и «Региональная лимфотропная терапия в сочетании с фотофорезом у больных туберкулезом легких с МЛУ»; подготовлено информационное письмо «Характеристика больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Республике Саха (Якутия)»; получен положительный результат формальной экспертизы заявки на изобретение «Способ лечения инфильтративного туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью» (№ 2016121956 от 02.06.2016).

Автореферат соответствует тексту диссертации, содержит основные положения, выводы и практические рекомендации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация 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 завершенной научной квалификационной работой в которой, на основании выполненных автором исследований, решена научная задача по повышению эффективности лечения больных деструктивными формами инфильтративного туберкулеза с лекарственной устойчивостью к низким концентрациям изониазида, показаны механизмы лекарственной устойчивости к изониазиду у жителей Крайнего Севера, дано обоснование включение изониазида в режимы химиотерапии туберкулеза с МЛУ у слабых и средних инактиваторов изониазида.

Диссертационная работа Догоровой О.Е. по актуальности, научной новизне, практической значимости, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 года № 842), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16. – фтизиатрия.

Официальный оппонент:
Заведующий кафедрой туберкулеза
Иркутской государственной медицинской
академии последипломного образования
– филиал ФГБОУ ДПО «Российская
медицинская академия непрерывного
профессионального образования»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор медицинских наук, доцент Е.Ю. Зоркальцева

664049 г. Иркутск, м-н Юбилейный, 100
конт. тел. +79500517012
e-mail: zorkaltsewa@mail.ru

Подпись Зоркальцевой Е.Ю.
ЗАВЕРЯЮ
Нач. отдела кадров