

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Догорова Оксана Егоровна на тему: «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.

Актуальность исследования.

Устойчивость к противомикробным препаратам является основной глобальной проблемой. В настоящее время туберкулез занимает одну из ведущих позиций среди инфекционных заболеваний. Особого внимания заслуживает увеличение числа и распространение в человеческой популяции штаммов микобактерий (МБТ), устойчивых к стандартной противотуберкулезной терапии. Нарастание лекарственной резистентности возбудителя сопровождается утяжелением течения заболевания, снижением эффективности лечения больных, увеличением резервуара бактериовыделителей и, как следствие, ухудшением эпидемической обстановки. Несмотря на очевидные успехи по совершенствованию методов лечения, проблема химиотерапии больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких далека от окончательного разрешения.

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 и, тем самым, ускорить излечение больных. В настоящее время нет единого мнения о полном исключении изониазида из режимов химиотерапии для лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). В последнее время опубликован ряд исследований, показывающих высокую эффективность лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя при включении в схему химиотерапии изониазида. В обновленных рекомендациях ВОЗ по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза также предлагают дополнять схему химиотерапии изониазидом в высоких дозах. В связи с этим, диссертационное

исследование Догоровой Оксаны Егоровны посвящено актуальному направлению.

Диссертационная работа построена по традиционному плану, изложена на 142 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы по направлению исследования, описания материала и методов исследования, одной главы собственных наблюдений, разбитой на 6 подглав, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Список литературы представлен 227 источниками, из которых 59 – зарубежных авторов. Полученные результаты иллюстрированы с помощью 18 таблиц и 23 рисунков.

Обзор литературы показывает, что автор хорошо ориентирован в проблеме, имеет собственное мнение по ряду позиций и обосновывает актуальность данного исследования.

Цель исследования - повышение эффективности лечения больных впервые выявленным деструктивным инфильтративным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза при низком уровне резистентности к изониазиду в концентрации 1 мкг/мл. Задачи исследования соответствуют поставленной цели.

Во 2 главе представлены схемы решения всех задач, изложены методики проведения клинических и лабораторных исследований. Подробно, с фотографиями, изложена методика предлагаемого лечения (подана заявка на патент). Методология выполнения работы соответствует современным требованиям, решение каждой задачи основано на анализе репрезентативной выборки и адекватных методах исследования, которые позволяют сделать соответствующие выводы.

Наибольший интерес представляют результаты собственных наблюдений автора. Проведен анализ социально-клинической характеристики данных пациентов. Существенных различий с другими регионами Российской Федерации выявлено не было. В то же время обращает на себя внимание факт подтвержденного контакта с больными МЛУ-туберкулезом в анамнезе в 39,5% (от 34,5% до 45% в разных группах)

В подглавах 3.2-3.5 автор планомерно обосновывает возможность использования изониазида в схеме лечения впервые выявленных больных лекарственно-устойчивым туберкулезом. Изучение характера лекарственной устойчивости МБТ в наблюдаемых группах показал, что в большинстве случаев регистрировался небольшой спектр резистентности (только к препаратам основного ряда). Проведенные молекулярно-генетические исследования выявили доминирование генотипа МБТ Beijing с высокой степенью мутаций в гене KatG 315 кодоне, обуславливающей средний уровень устойчивости к изониазиду по данным Swunson. При определении лекарственной чувствительности МБТ методом абсолютных концентраций преобладает низкая степень лекарственной устойчивости к изониазиду (1 мкг/мл).

Представляют научный и практический интерес полученные автором результаты при изучении степени инаktivации изониазида. Способность к инаktivации является индивидуальным, генетически обусловленным свойством человека. В работе показано, что среди коренного населения Республики Саха чаще встречаются слабые инаktivаторы изониазида. Этот факт позволяет в случае использования изониазида в лечении больных туберкулезом сохранять в организме его высокие (бактерицидные) концентрации длительное время. В основе эффективности лечения больных туберкулезом как раз лежит длительность циркуляции, а также – концентрации химиопрепаратов в крови и очаге поражения.

Большой интерес вызывают результаты определения динамики концентрации изониазида в крови при различных путях введения препарата. Наибольшая концентрация изониазида через 1,5 часа и резкое ее снижение в крови в заданных точках установлены при внутримышечном и пероральным методами введения, что объясняется его ускоренной индукцией в печени. При внутривенном капельном введении препарата его концентрации в начальной точке в крови ниже, но в пределах терапевтического уровня. Это объясняется выбором начальной точки – через 1,5 часа после введения, т.к. наивысшая концентрация достигается непосредственно сразу после начала введения изониазида в кровоток. При лимфотропном назначении препарата его концентрация в крови нарастает и снижается медленно, через 9 часов после вве-

дения уровень ее остается достоверно выше по сравнению с другими методами.

В подглаве 3.6 проведен сравнительный анализ эффективности использования изониазида в терапии больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя при различных путях его введения. Автором доказано повышение эффективности лечения данной группы больных при введении в схему химиотерапии (4 режим) изониазида путем лимфотропного его введения.

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

Научная новизна. В условиях Крайнего Севера у впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью МБТ наиболее полно изучена характеристика возбудителя. В популяции преобладает генотип семейства Beijing (74,6 %) и резистентность к изониазиду в основном обусловлена мутацией в гене *katG* 315 кодоне (86,2 %). При определении лекарственной чувствительности МБТ методом абсолютных концентраций преобладает низкая степень лекарственной устойчивости к изониазиду (1 мкг/мл).

Выявлена частота встречаемости типов инактиваторов изониазида у коренного и пришлого населения Крайнего Севера. Впервые изучен анализ динамики концентрации изониазида в сыворотки крови в зависимости от путей введения препарата и с учетом типа инактивации.

Впервые обоснована возможность индивидуализированного применения изониазида у больных лекарственно-устойчивым туберкулезом, определены показания, разработана методика. Доказана эффективность разработанной методики введения изониазида региональным лимфотропным путем в сочетании с фотофорезом в химиотерапию туберкулеза легких с МЛУ МБТ, при котором повышаются показатели по прекращению бактериовыделения в 1,4 раза и по закрытию полостей распада в 1,6 раза.

Практическая значимость представленной работы заключается в по-

дробном обосновании показаний к разработанной методике индивидуализированного включения изониазида в стандартный режим химиотерапии впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких с МЛУ МБТ путем регионального лимфотропного введения в сочетании с фотофорезом при низком уровне устойчивости к изониазиду и с учетом его инактивации в организме больного. Показана его высокая эффективность.

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры фтизиатрии на факультете последипломного обучения Медицинского института Северо-Восточного федерального университета имени М. К. Аммосова; в период сертификационных курсов проводилось обучение врачей-фтизиатров на рабочем месте (Якутск, 2014; 2015); получен положительный результат формальной экспертизы заявки на изобретение «Способ лечения инфильтративного туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью» (№ 2016121956 от 02.06.2016).

Результаты исследования представлены в виде 22 печатных работ, в том числе 5 - в изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикаций основных положений диссертаций на соискание учёных степеней. Материалы диссертации широко апробированы, в том числе на 23-м Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Казань, 2013), на 45-й Всемирной конференции International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (Барселона, 2014), на конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров (Санкт-Петербург, 2014), на 3-й межрегиональной конференции молодых ученых (Новосибирск, 2014), на 7-м Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 2015), на 16-th International Congress on Circumpolar Health Focus on Future Health and Wellbeing (Oulu, 2015), на симпозиуме с Международным участием «Новые приоритеты в противотуберкулезной работе в циркумполярных регионах Арктики» (Якутск, 2015).

В процессе подготовки отзыва возникло несколько вопросов к автору, умаляющих суть работы.

1. Выявлен высокий уровень регистрации подтвержденного контакта с больными МЛУ-туберкулезом в анамнезе в 39,5% (от 34,5% до

45% в разных группах). По Вашему мнению, как проводится работа в очагах в Республике Саха, в достаточном ли объеме?

2. Оценивали ли Вы отдаленные результаты лечения этих пациентов?

Аннотация 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 выполненного автором исследования содержится решение актуальной научной задачи по совершенствованию лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя.

Диссертация 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:
старший научный сотрудник ФГБУ
«Новосибирский научно-исследовательский
институт туберкулеза»
Минздрава России, к.м.н.
630041, г. Новосибирск, ул. Охотская, д.81А
м. тел. +79618718170
nsl65@bk.ru

Светлана Леонидовна Нарышкина

Подпись С.Л. Нарышкиной заверяю
ученый секретарь
ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулёза»
Минздрава России к.б.н., с.н.с.



Н.Н. Курунова