

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Догоровой Оксаны Егоровны на тему: «Индивидуализированная химиотерапия больных инфильтративным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16. – фтизиатрия.

Диссертационное исследование Догоровой Оксаны Егоровны посвящено актуальной проблеме химиотерапии туберкулеза легких, вызванной микобактериями туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью применением персонализированного подхода с учетом генетических свойств возбудителя заболевания и особенностей фармакокинетики изониазида у больных. Результаты диссертации основаны на наблюдении 152 взрослых ВИЧ-негативных больных и применении современных методов исследования и статистической обработки полученных данных.

Известно, что на современное развитие эпидемии туберкулеза оказывают влияние не только медико-социальные факторы, но и биологические свойства возбудителя, которые изучены недостаточно. Развитие молекулярно-генетических методов позволяет проводить идентификацию микобактерий туберкулеза (МБТ) на уровне генома, что обеспечивает возможность оценивать факторы, оказывающие влияние на активность туберкулезной инфекции, и открывающие путь к разработке дифференцированного подхода к лечению и повышению эффективности противотуберкулезных мероприятий. В качестве наиболее значимых показателей изучения этих факторов на сегодняшний день выступают генотипы микобактерий, циркулирующие на изучаемой территории.

В настоящее время перспективным инновационным направлением является персонализированная медицина, которая подразумевает использование врачом тактики выбора лекарственных средств, их доз исходя из индивидуальных особенностей конкретного пациента, а в случае с инфекционными заболеваниями, из характеристик возбудителя заболевания, в том числе и выявляемых с помощью молекулярно-генетических методов.

Автором проведен детальный анализ медико-социальных, демографических, клинико-лабораторных, молекулярно-генетических, бактериологических и рентгенологических проявлений деструктивного инфильтративного туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в современных условиях в регионе Крайнего Севера. Проведенные исследования показали, что характеристика возбудителя туберкулеза, циркулирующего в данном регионе, имеет свои особенности, преобладают штаммы микобактерий туберкулеза с низкой степенью устойчивости к изониазиду. Впервые проведенное исследование с

сопоставлением этих данных с молекулярно-генетической характеристикой микобактерий туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в образцах мокроты больных инфильтративным туберкулезом легких определили преобладание генотипов Beijing (74,6 % при $p < 0,01$) и мутаций в гене *katG* (86,2 % при $p < 0,01$), сочетание мутаций в генах *katG* и *inhA* встречалось в 10,3 % случаев, только в гене *inhA* в 3,5 % случаев.

Биохимические исследования по ацетилированию изониазида показали, что по типу инаktivации изониазида коренные жители Якутии являются преимущественно слабыми (45,2 %, $p < 0,01$) и средними (48,1 %) инаktivаторами по сравнению с приезжим населением, что необходимо учитывать при назначении изониазида в схему химиотерапии. При этом преимущественным путем введения изониазида определен лимфотропный путь, при котором 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 сохранении максимальной концентрации в местах, приближенных к проекции пораженных участков легочной ткани.

В результате проведенного исследования автором впервые определены показания для индивидуализированного введения изониазида в режим химиотерапии больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких с МЛУ МБТ с учетом резистентности возбудителя туберкулеза и типом инаktivатора изониазида среди коренного и пришлого населения в условиях региона Крайнего Севера: МЛУ МБТ с низкой степенью лекарственной устойчивости к изониазиду в 1 мкг/мл, слабый и средний тип инаktivатора изониазида, впервые выявленный инфильтративный деструктивный туберкулез легких.

Эффективность индивидуализированной химиотерапии по разработанной методике выше, чем при других методах: по срокам ликвидации клинических проявлений в 1,3 раза (ОШ 6,31; 95 % ДИ 1,31–30,37); по прекращению бактериовыделения в 1,4 раза (ОШ 5,1; 95 % ДИ 1,85–14,09); по закрытию полостей распада – в 1,6 (ОШ 3,42; 95 % ДИ 1,51–7,72).

Результаты работы достаточно отражены в печати, в том числе в научных изданиях, рекомендуемых ВАК РФ для публикации основных положений диссертации. Разработанные рекомендации нашли практическое применение в работе профильных лечебно-профилактических учреждений региона и учебном процессе медицинского вуза, подана заявка на способ лечения. В автореферате объединены наиболее важные результаты исследования, представлено решение поставленных задач.

Автором обнаружено интересный феномен, связанный с высокой концентрацией генотипа Beijing в выборке и широкой распространенностью Ser315Thr мутации в гене *katG*. Однако, вопреки ожиданиям, наличие данной

мутации не сопровождается широким распространением высокой лекарственной устойчивости к изониазиду, как это характерно для европейских стран (van Solingen D., et al 2000) и европейской части России. Наиболее вероятное объяснение этого феномена кроется в уникальном сочетании спектра генотипов возбудителя, в т.ч. уникальном «реликтовом» спектре субтипов генотипа Beijing, характерного для Якутии (Zhdanova S. et al., 2013) в комбинации с широким распространением в популяции якутов слабых инактиваторов изониазида.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Догоровой Оксаны Егоровны на тему: «Индивидуализированная химиотерапия больных инфильтративным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей важное значение для практической фтизиатрии - повышение эффективности лечения больных впервые выявленным деструктивным инфильтративным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза при индивидуализированном подходе к включению изониазида в схему химиотерапии согласно разработанным показаниям.

Диссертация Догоровой О.Е. «Индивидуализированная химиотерапия больных инфильтративным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя» соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. О.Е. Догорова достойна присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16. – фтизиатрия.

Главный научный сотрудник, заведующий отделом эпидемиологии и микробиологии Федерального Государственного Бюджетного Научного Учреждения «Научный Центр Проблем здоровья семьи и репродукции человека», 664003 Иркутск, ул. Тимирязева, 16 Тел: (3952) 20-73-67, факс: (3952) 20-76-36 E-mail: iphr@sbamsr.irk.ru,

доктор медицинских наук _____ Огарков Олег Борисович

Подпись Огаркова О.Б. заверяю.....

Зам. Директора по науке ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ, д.м.н.

Баирова Т.А.

Печать

Дата 10.05.2017

