



Федеральное государственное бюджетное
научное учреждение
«Центральный научно-исследовательский
институт туберкулеза»

Яузская аллея, д. 2, Москва, 107564
тел.: (499) 785-90-19, (499) 785-91-36
факс: (499) 785-91-08
e-mail: cniit@ctri.ru сайт: www.critub.ru

В Диссертационный совет Д208.062.01
ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России

от 29.04.2019 № 01-06-547
На № _____ от _____

"УТВЕРЖДАЮ"

Директор ФГБНУ «ЦНИИТ»,
И.М.Н., профессор
А. Эрешов

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической значимости диссертационной работы Токтоговой Атыкул Акматбековны «Пути повышения эффективности лечения больных туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью в Кыргызской Республике», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.16 - фтизиатрия

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа А.А. Токтоговой направлена на оптимизацию тактики ведения больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью за счет анализа эффективности различных подходов к диагностике и лечению, применявшихся в Кыргызской Республике в разные периоды времени, начиная с 2005 года и по настоящее время.

Туберкулез остается одной из наиболее актуальных медико-биологических и социально-экономических проблем, стоящих перед системой здравоохранения. Это обусловлено тем, что туберкулез занимает лидирующую позицию в структуре причин смертности от инфекционной патологии и вносит существенный вклад в инвалидизацию населения. Важнейшей проблемой фтизиатрической службы стран ВЕЦА (страны Восточной Европы и Центральной Азии, к которым относятся и Россия, и Кыргызская Республика) является туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью, заболеваемость которым неуклонно растет. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ) связан с высоким риском неблагоприятного исхода, предотвратить который нередко можно только своевременно выполненным хирургическим вмешательством.

Поиск решений для борьбы с неблагоприятными тенденциями в эпидемической ситуации, необходимость снижения уровня распространенности циркулирующих штаммов МБТ с МЛУ, уменьшение частоты отрывов от лечения, снижение неблагоприятных и летальных исходов лечения, а также оценка эффективности проводимых противотуберкулезных мероприятий – наиболее актуальные задачи противотуберкулезной службы Кыргызской Республики. Их решение возможно только при разработке комплекса мер, направленных на своевременное выявление больных туберкулезом с МЛУ МБТ, а также повышение эффективности их лечения. Это и стало основой формулировки цели диссертационного исследования - разработать и обосновать комплекс организационных, диагностических, лечебно-реабилитационных мероприятий для повышения эффективности выявления и лечения больных туберкулезом с МЛУ в Кыргызской Республике.

Формулировка задач соответствует цели исследования. Безусловный приоритет во фтизиатрии имеют исследования, направленные на своевременную диагностику лекарственно-устойчивого туберкулеза легких. В диагностическом процессе большое значение имеет установление факторов, сопряженных с минимизацией сроков диагностики туберкулеза на различных этапах оказания медицинской

помощи. Несомненная важная роль при этом отводится новым, высокотехнологичным экспресс методам диагностики, таким как Xpert-MTB/Rif, в сравнении с эффективностью других тестов выявления МЛУ ТБ – Hain-test, посевы на жидкие и твердые среды (Bactec-MGIT 960 и Левенштейна-Йенсена). Применение Xpert-MTB/Rif делает возможным незамедлительно начать этиотропное лечение. Изучение распространенности туберкулеза с МЛУ МБТ и определение лекарственной устойчивости к препаратам I и II ряда, оценка клинико-рентгенологических особенностей проявлений МЛУ ТБ как у впервые выявленных, так и ранее леченных больных для практического здравоохранения несомненно значимы. Оценка эффективности лечения препаратами II ряда у больных МЛУ ТБ, определение причин и факторов, влияющих на результаты лечения (в том числе переносимость химиотерапии, отрывы от лечения), имеют важное научно-практическое значение. Представленный комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий по снижению числа отрывов от лечения и повышению эффективности лечения больных туберкулезом легких с МЛУ разных социальных групп интересен, является приемлемым для широкого внедрения в практику.

Таким образом, диссертационное исследование Токтоговой Атыркул Акматбековны является актуальным и своевременным.

Связь выполненной работы с планами соответствующих отраслей наук

Диссертационная работа выполнена в соответствии с основными направлениями научной деятельности Национального центра фтизиатрии Министерства Здравоохранения Кыргызской Республики и проектами: «Профилактика, совершенствование методов диагностики и повышения эффективности лечения резистентных форм туберкулеза среди населения Кыргызской Республики», государственная регистрация № 0005741 (2012 г.), «Совершенствование методов диагностики и повышения эффективности лечения резистентных форм туберкулеза среди населения Кыргызской Республики», государственная регистрация № 0007011 (2013 г.), «Оценка современных форм

оказания медицинской противотуберкулезной помощи населению Кыргызской Республики», государственная регистрация № 0007170 (2016 г.) и в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России по теме: «Совершенствование форм и методов диагностики, профилактики и лечения туберкулеза в условиях эпидемиологического неблагополучия», номер государственной регистрации 01201355230. Тема диссертации утверждена 17 марта 2004 года на заседании Ученого совета №2 Кыргызского научно-исследовательского института туберкулёза и повторно утверждена на заседании Ученого совета №6 Национального центра фтизиатрии 27 октября 2016 года.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность и объективность научных положений и рекомендаций, сформулированных в диссертационном исследовании, определяется использованием современных методологических подходов к решению поставленных задач. Работа выполнена с позиций доказательной медицины (выбранный тип исследования – ретроспективные и проспективные когортные и случай-контроль исследования за период 2005-2017 гг.), что позволило автору сформулировать 12 научных выводов, которые отражают суть диссертационной работы, соответствуют поставленной цели и задачам, являются статистически значимыми.

Автором проведен детальный анализ лабораторных, клинико-рентгенологических особенностей течения туберкулеза легких с МЛУ, доказана высокая эффективность экспресс-метода диагностики – Gene-Xpert MBT-RIF по сравнению с традиционными лабораторными исследованиями патологического материала, что позволило рекомендовать незамедлительно формировать этиотропную терапию больным. Практические рекомендации основаны также на выявлении и анализе различных факторов неблагоприятных исходов лечения и на сравнении краткосрочных курсов химиотерапии со стандартными, имеют

прикладной характер. Материал исследования изложен последовательно, логично, основан на достаточном объеме клинических наблюдений. Все научные выводы, положения и рекомендации, сформулированные в диссертации, основываются на обстоятельном и аргументированном анализе результатов проведенного исследования с применением современных методов статистической обработки данных и корректной их оценке, что позволяет сделать заключение о высокой степени обоснованности научных выводов, положений и рекомендаций в представленной работе. Список использованной литературы содержит достаточное количество современных отечественных и зарубежных источников.

Достоверность и научная новизна

Научная новизна диссертационного исследования А.А. Токтоговой не вызывает сомнений. Достоверность обусловлена соответствием поставленной цели и сформулированных задач структуре исследования на основе достаточного количества наблюдений ($n=2642$, 5612 и 644) с применением современных методов статистического анализа, позволивших решить поставленные в работе задачи.

Результаты исследования получены при когортной ретроспективной оценке обширного материала с использованием современных высокотехнологических методов диагностики МЛУ ТБ; а также с целью повышения эффективности лечения больных МЛУ ТБ и обоснования использования комплекса методов лечения и индивидуальной длительности лечения. Результаты по эффективности лечения получены при проспективной и ретроспективной оценке когорты больных, с изучением причин и факторов, влияющих на результаты лечения. На основе исследования случай-контроль были изучены клинические особенности проявлений МЛУ ТБ как у впервые выявленных, так и ранее леченных, при проспективном анализе были впервые в Кыргызской Республике изучены частота и характер проявлений нежелательных побочных реакций у больных МЛУ ТБ на фоне приема противотуберкулёзных препаратов второго ряда.

Даны обоснования необходимости использования ряда организационных программ: лечебно-реабилитационная трехэтапная госпитализация для социально уязвимых больных МЛУ ТБ, применение краткосрочных курсов лечения больных с ограниченными поражениями легких и с отсутствием эпизода лечения препаратами второго ряда; оказание мотивационных поддержек; использование хирургических методов в лечении больных с непрекращающимся бактериовыделением деструктивными изменениями в легких. Таким образом, научная новизна положений диссертации А.А. Токтоговой неразрывно связана с практической значимостью проведенных исследований.

Значимость результатов для развития соответствующей отрасли науки

Полученные автором данные, результаты исследований имеют большое научное и практическое значение, расширяют возможности теоретической и практической медицины по специальности фтизиатрия в решении сложнейших проблем: совершенствования диагностики туберкулеза и лечения больных с лекарственно-чувствительным, лекарственно-устойчивым туберкулезом из разных социальных групп населения Кыргызской Республики.

Разработанный и обоснованный автором комплекс организационных, диагностических, лечебно-реабилитационных мероприятий направлен на своевременное выявление больных МЛУ ТБ, расширяет возможности более ранней верификации диагноза, своевременного начала и определения индивидуальной продолжительности специфической терапии, предотвращения осложнений и неблагоприятных исходов лечения.

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность Национального центра фтизиатрии и специализированных отделений Областных/городских центров борьбы с туберкулезом и учреждений первичной медико-санитарной помощи (Чуйского, Нарынского, Ошского областных центров борьбы с туберкулезом и г. Ош, Кара-Балтинской республиканской

противотуберкулезной больницы). Материалы диссертационного исследования, методические рекомендации, использованы в учебных программах по туберкулезу Кыргызского государственного медицинского института переподготовки и повышения квалификации и факультета последипломного медицинского образования Кыргызской государственной медицинской академии.

В процессе работы над диссертацией оформлены 2 свидетельства Государственного Агентства интеллектуальной собственности при Правительстве Кыргызской Республики: «Эффективность лечения больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью», «Способ ведения больных с множественным лекарственно-устойчивым туберкулезом». Последнее свидетельство является результатом инновационного метода, предусматривающего лечебно-реабилитационную трехэтапную госпитализацию пациентов, направленную на снижение риска прерывания лечения социально-дезадаптированными больными МЛУ ТБ.

По материалам диссертации изданы и внедрены методические рекомендации для практического здравоохранения: «Побочные реакции на препараты второго ряда и меры по их купированию», г. Бишкек, 2011 год. В ежегодном журнале ВОЗ «Примеры надлежащей практики в области укрепления систем здравоохранения с целью профилактики и лечения ТБ и ЛУ ТБ» в 2015 году опубликованы 3 сообщения-примера по улучшению приверженности больных лечению и профилактике МЛУ ТБ («Совершенствование инфекционного контроля туберкулеза», «Изменение форм поддержки, предоставляемой больным МЛУ ТБ» и «Паллиативная помощь больным ЛУ ТБ»).

Рекомендации по использованию результатов диссертации

Результаты по совершенствованию лечения больных туберкулезом легких имеют важное практическое значение, они могут и должны быть внедрены в работу противотуберкулезных учреждений. В целом диссертация заслуживает

положительной оценки, поскольку решает актуальные проблемы фтизиатрии в Кыргызской Республики. Положения диссертации А.А. Токтоговой найдут широкое применение в практической работе врачей фтизиатров, торакальных хирургов на разных этапах лечения и наблюдения больных туберкулёзом, в том числе – с МЛУ возбудителя.

Результаты работы рекомендуется использовать в учебном процессе кафедр фтизиатрии, пульмонологии, терапии, сертификационных циклах по повышению квалификации специалистов – фтизиатров, бактериологов, а также в качестве методических рекомендаций и учебных пособий.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом

Диссертационное исследование является завершенной научно-квалификационной работой, оформленной в соответствии с требованиями, предъявляемыми к докторским диссертациям. Диссертация изложена на 364 страницах машинописного текста и состоит из введения, 10 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложений. Список литературы представлен 289 источниками, из которых 156 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы 69 таблицами и 32 рисунками, которые дают полную информацию о проведенном исследовании. Последовательность глав соответствует решаемым задачам. Выводы и положения, выносимые на защиту, сформулированы корректно и логично следуют из основных результатов проведенных исследований. К особым достоинствам проделанной работы нужно отнести использование для получения новых знаний современных методов статистического анализа, диагностических технологий и многостороннее рассмотрение проблемы.

Основные положения диссертации отражены в 50 печатных работах, в том числе 2 авторских свидетельства. Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации. Принципиальных замечаний по работе нет.

При этом в ходе работы над диссертацией к диссертанту появились вопросы и замечание:

1. Вопрос: Как объяснить различия в клинических проявлениях туберкулеза у больных впервые выявленным МЛУ и лекарственно-чувствительным туберкулезом?
2. Вопрос: в автореферате указано, что 10 работ опубликовано в журналах, рекомендованных ВАК для публикации материалов диссертационных исследований. Признаются ли они все ВАК РФ?
3. Замечание: первые 5 практических рекомендаций в значительной степени повторяют выводы.

Заключение

Диссертационная работа Токтоговой Атыркул Акматбековны на тему: «Пути повышения эффективности лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью в Кыргызской Республике», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.16 – фтизиатрия, является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, содержащей решение крупной научной проблемы – повышения эффективности выявления и лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью в Кыргызской Республике путем разработки научно-обоснованного комплекса организационных, диагностических, лечебно-реабилитационных мероприятий, что имеет важное значение для фтизиатрии.

По актуальности, методологическому уровню, научной новизне, практической значимости, содержанию и форме, полноте изложения и обоснованности выводов работа Токтоговой А.А. полностью соответствует требованиям пункта 9

Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 №842, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.16 – «фтизиатрия».

Диссертация и отзыв обсуждены и одобрены на заседании Ученого совета ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» 29 апреля 2019 года, протокол № 6.

Отзыв составил:
Заместитель директора по
научной и лечебной работе
ФГБНУ «ЦНИИТ», д.м.н.



Комиссарова О.Г.

Подпись д.м.н. Комиссаровой О.Г. заверяю,

и.о. ученого секретаря ФГБНУ «ЦНИИТ»
к.б.н.



Шепелькова Г.С.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства науки и высшего образования, 107564, Москва, ул. Яузская аллея, дом 2. Телефон - +7 499 7859159. Электронный адрес: cniit@ctri.ru

