

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**доктора медицинских наук, профессора Копыловой Инны Федоровны
на диссертацию Токтоговой Атыркул Акматбековны
«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.**

Актуальность темы диссертационного исследования. Высокая доля больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (МЛУ МБТ) – одна из важнейших проблем современной фтизиатрии. Неудовлетворительная эффективность лечения больных с МЛУ МБТ препятствует достаточным темпам улучшения эпидемиологической обстановки по туберкулезу. Кыргызская республика относится к территориям Европейского региона ВОЗ с наиболее выраженной напряженностью ситуации по туберкулезу. Следовательно, тема, избранная Атыркул Акматбековной Токтоговой для докторской диссертационной работы, весьма актуальна.

Цель и задачи исследования сформулированы достаточно четко. Цель – разработать и обосновать комплекс организационных, диагностических, лечебно-реабилитационных мероприятий для повышения эффективности выявления и лечения больных туберкулезом с МЛУ в Кыргызской Республике.

Задачи соответствуют поставленной цели и отражают все этапы исследования.

Научная новизна диссертационного исследования. Впервые в Кыргызской республике:

- изучена распространенность туберкулеза с МЛУ МБТ;
- охарактеризован спектр лекарственной устойчивости возбудителя к противотуберкулезным препаратам первого и второго ряда;
- проведен анализ результатов внедрения инновационного экспресс-метода выявления МБТ с определением их лекарственной чувствительности (ЛЧ) Xpert-MTB/Rif в сравнении с другими методами;
- проанализированы особенности клинико-рентгенологических и лабораторных проявлений туберкулеза с МЛУ как у впервые выявленных, так и у ранее леченных пациентов;

- изучена эффективность лечения больных с МЛУ МБТ препаратами второго ряда в динамике за 10 лет и повлиявшие на нее факторы;
- исследованы частота и спектр нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты (ПТП);
- проведен анализ активного внедрения инновационных методов тестирования ЛЧ МБТ;
- разработана и обоснована необходимость 3-этапной долгосрочной госпитализации больных с МЛУ, склонных к отрыву от лечения;
- показаны целесообразность и преимущества краткосрочных курсов лечения перед стандартными у больных с МЛУ ТБ при ограниченных процессах в лечении;
- показана эффективность оказания мотивационной материально-финансовой поддержки у больных с МЛУ МБТ;
- дано обоснование необходимости разных видов хирургических вмешательств у больных с МЛУ, склонных к отрыву от лечения.

Результаты проведенного исследования имеют как теоретическое значение для науки фтизиатрии, так и практическое для противотуберкулезной службы, способствуя повышению эффективности лечения наиболее сложных больных – с МЛУ возбудителя и наклонностью к отрывам от лечения.

Положения, выносимые на защиту изложены ясно и четко, соответствуют цели и задачам исследования, а так же содержанию диссертационной работы.

Материалы, методы исследования и достоверность результатов. Проведена когортная ретроспективная оценка большого количества наблюдений (n=2642, 5612 и 644) с применением современных методов статистического и математического анализа. Использованы современные высокотехнологичные методы диагностики МЛУ ТБ. Предложен комплекс методов по повышению эффективности лечения больных с МЛУ ТБ с изучением его эффективности. Все это свидетельствует о достоверности полученных результатов.

Апробация. Результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на 8 научно-практических форумах различного уровня, в том числе 4 международных.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 50 научных работ, в том числе 2 авторских свидетельства и 10 статей в изданиях, входящих в перечень рецензируемых научных изданий для публикации основных научных результатов

диссертаций, из них 6 статей в журналах, входящих в международную реферативную базу данных систем цитирования (Scopus).

Внедрение в практику. Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу по диагностике и лечению туберкулеза с МЛУ МБТ в Киргизской республике. Подготовлены методические рекомендации для практического здравоохранения. Материалы исследования используются в программах по изучению туберкулеза в постдипломной подготовке врачей в Киргизских государственной медицинской академии и государственного медицинского института.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 364 страницах компьютерного текста и состоит из введения, 10 глав, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложений. Список литературы содержит 289 источников, в том числе 156 в зарубежных изданиях. Результаты исследования проиллюстрированы 69 таблицами и 32 рисунками.

Личный вклад соискателя. Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован лично автором.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 14.01.16 – фтизиатрия, как области медицинской науки, включающей изучение методов диагностики и лечения туберкулеза: пункты 2 и 3.

Содержание диссертационной работы. В обзоре литературы, представленном в I главе, детально освещена эпидемическая обстановка по туберкулезу в мире, состояние ситуации по МЛУ ТБ в различных странах мира, принципы и эффективность лечения больных с МЛУ ТБ. Показана напряженность ситуации по туберкулезу в Кыргызской Республике, в том числе с МЛУ МБТ. Охарактеризованы современные методы диагностики лекарственной устойчивости МБТ ТБ. Показана необходимость более углубленного изучения проблемы МЛУ ТБ в Киргизии и разработка мер по ее решению.

Во 2 главе, посвященной материалам и методам исследования, представлена программа ретроспективно-перспективного когортного случай-контроль исследования, объектом которого явились учетно-отчетные формы по ТБ с

лекарственной устойчивостью Кыргызской Республики.

Описаны состав и характеристики различных групп изученных пациентов, представлены схемы проведения сравнительных исследований, их методы. Статистическая обработка результатов выполнена с использованием пакета прикладных программ SPSS – 16.0.

В 3 главе представлены результаты изучения автором распространенности ТБ МЛУ в Кыргызской Республике в целом и по отдельным ее территориям. Частота МЛУ ТБ среди всех обследованных бактериовыделителей составила в 2017 г. 31,6%, в том числе у впервые выявленных – 23,6%, среди больных с рецидивами туберкулеза – 51,0%, ранее леченных – 70,6%. Доля больных с ШЛУ МБТ соответственно составили 19,3%, 8,7%, 11,9%, 31,3% (табл. 3.2,6). Отмечен некоторый рост частоты МЛУ и ШЛУ МБТ с 2016 по 2017 год.

IV глава содержит результаты сравнительного изучения диагностической ценности различных молекулярно-биологических методов исследования на ДНК МБТ, применяемых в Кыргызской Республике. Показана высокая степень совпадения результатов различных тестов. Автор приходит к заключению о наибольшей диагностической ценности экспресс-метода Xpert-MTB/RIF, отличающегося от других быстротой получения результатов – 2 часа. Выявление МЛУ МБТ в короткие сроки дает возможность своевременно назначить пациентам адекватное лечение с учетом лекарственной чувствительности МБТ.

В V главе автор приводит данные о более злокачественном течении МЛУ ТБ по сравнению с ЛЧ ТБ.

В VI главе показана достаточно высокая эффективность лечения впервые выявленных больных с МЛУ МБТ и относительно низкая среди всех пациентов с МЛУ: с достижением стойкого клинического излечения к 5 годам после начала лечения лишь в 55% случаев. Ведущим фактором, препятствующим излечению, явились отрывы от лечения – преждевременное прекращение приема противотуберкулезных препаратов.

В VII главе представлен тщательный анализ причин неблагоприятных исходов МЛУ ТБ, отрывов от лечения, летальности. Показано, что в наибольшей степени препятствовали благоприятному исходу заболевания следующие факторы: социальная дезадаптация пациентов, распространенность туберкулезного процесса, миграция, отсутствие положительной динамики

туберкулезного процесса при лечении, факт лечения в прошлом, многократные перерывы в лечении, коморбидность пациентов, плохая переносимость специфических препаратов.

Содержание VIII главы освещает частоту и характер побочных реакций (ПР) на ПТП у больных с МЛУ ТБ в Кыргызской Республике. Показана высокая частота таких реакций – 53,6%, преимущественное развитие их в первые 3-6 мес. лечения, преобладание ПР токсического характера, чаще всего в виде диспептического синдрома. Наиболее часто вызывали ПР циклосерин и протионамид. Увеличивали частоту ПР сопутствующие заболевания. Важно, что ПР 1-2 ПТП не снижали эффективность лечения, на 3 и более – значительно ее сокращали. Сопутствующие заболевания и пожилой возраст – важные факторы риска развития ПР. Интересен тот факт, что частота отрывов от лечения не зависела от степени переносимости ПТП.

Наибольший научный и практический интерес представляет содержание IX главы, в которой представлен разработанный диссертантом комплекс мероприятий для повышения эффективности лечения больных с МЛУ ТБ, предупреждения неблагоприятных исходов туберкулеза и отрывов от лечения. Представлен анализ результатов использования данного комплекса на 6612 пациентах.

Разработан и внедрен новый подход к организации лечебно-реабилитационным мероприятий для пациентов с повышенным риском отрыва от лечения. Проводится 3-х этапное стационарное лечение в течение всего основного курса терапии (18-24 мес.) со сменой места лечения от Республиканского центра фтизиатрии до 2 реабилитационных центров в загородных зонах. Используются этиотропные методы и санитарно-гигиеническое оздоровление в течение всего курса лечения. Убедительно показана эффективность такого подхода.

Для больных с МЛУ ТБ при ограниченном поражении легких предложен и успешно апробирован краткосрочный курс лечения – 9-12 мес. в амбулаторных условиях с кратковременным пребыванием в стационаре. При этом в 3 раза сократилась стоимость лечения.

Мотивационная поддержка регулярного и достаточно длительного лечения оказалась эффективной у социально адаптированных пациентов и не дала эффекта при отсутствии социальной адаптации.

Установлена необходимость хирургического лечения больных ТБ с МЛУ

при сохранении бактериовыделения и деструкции в легких.

Обсуждение собственных результатов исследования представлено в X главе. Проведено сопоставление данных литературы и собственных результатов по теме исследования. Кратко изложены данные углубленного изучения проблемы МЛУ туберкулеза в Кыргызской Республике и подходы к ее решению, разработанные автором и успешно апробированные.

Выводы изложены четко, ясно, соответствуют поставленной цели, задачам исследования, положениям, выносимым на защиту. Хорошо представлены и практические рекомендации.

Содержание автореферата, изложенного на 45 стр. соответствует положениям диссертации.

Положительно оценивая диссертационную работу Атыркул Акматбековны Токтоговой в целом, хочу сделать некоторые замечания, не имеющие принципиального значения и не снижающие ценность диссертационного исследования.

Замечания

1. Обращает на себя внимание слишком большой объем диссертации – 362 стр. Можно было бы без ущерба для работы несколько сократить содержание первых 8 глав.

2. В выводах, включающих основные результаты исследования, приведены данные о частоте МЛУ ТБ среди всех больных туберкулезом. Следовало бы еще привести значение этого показателя для больных с впервые выявленным ТБ, рецидивами и ранее леченных по поводу ТБ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Токтоговой Атыркул Акматбековны «Пути повышения эффективности лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью в Кыргызской Республике» является завершенной самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой представлен тщательный анализ и современное решение актуальной научной и практической проблемы фтизиатрии повышение эффективности лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в условиях неблагоприятной эпидемиологической обстановки по туберкулезу в Кыргызской республике.

Диссертационная работа Токтоговой Атыркул Акматбековны «Пути повышения эффективности лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью в Кыргызской Республике» полностью соответствует требованиям пункта 9 постановления Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней (с изменениями от 21.04.2016 №335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Автор диссертации Токтогова Атыркул Акматбековна заслуживает присвоения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия.

Официальный оппонент:

Копылова Инна Федоровна, доктор медицинских наук [«Фтизиатрия» (14.01.16), «Общественное здоровье и здравоохранение» (14.00.33)], профессор, профессор кафедры фтизиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России).

Почтовый адрес: 650029, Кемерово, ул. Ворошилова, 22а,

телефон/факс (8-3842) – 734856,

e-mail: kemsma@kemsma.ru



И.Ф. Копылова

Подпись профессора кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, д.м.н., профессора И.Ф. Копыловой заверяю:

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО КемГМУ

доктор мед. наук, профессор




Е.Н. Гуляева