

ОТЗЫВ

официального оппонента, заведующего кафедрой фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора Анны Владимировны Мордык на диссертацию Токтоговой Атыркул Акматбековны на тему: «Пути повышения эффективности лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью в Кыргызской Республике», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия

Актуальность исследования сомнений не вызывает. Несмотря на повсеместное снижение заболеваемости туберкулезом в мире и на территории стран постсоветского пространства, он остается довольно распространенным инфекционным заболеванием. В последние годы особое значение придается туберкулезу с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, так именно наличие лекарственной устойчивости ведет к удорожанию лечения и диагностики, препятствует полноценному клиническому излечению пациентов.

В связи с вышеизложенным, диссертационное исследование Токтоговой Атыркул Акматбековны, посвященное определению путей повышения эффективности лечения множественно лекарственно устойчивого туберкулеза в Кыргызской Республике, является весьма актуальным и своевременным.

Диссертационная работа построена по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы по направлению исследования, описания материала и методов исследования, семи глав, отражающих результаты собственных наблюдений, главы, касающейся обсуждения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Всего 362 страницы текста.

Обзор литературы написан на основе изучения 289 источников научной литературы, в том числе 156 зарубежных. Написан чётко, чувствуется, что автор владеет проблемой, имеет собственное мнение по ряду позиций, определяет не изученные или спорные вопросы, которые составили цель данного исследования.

Обзор литературы полностью посвящен проблеме туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Рассматривая спектр причин

развития лекарственной устойчивости, автор указывает на микробиологические (мутация, амплификация), клинические (в т.ч. наличие факторов риска и коморбидности) и программно-обусловленные предпосылки развития ЛУ при ТБ, подчеркивая, что основной причиной развития данного феномена является человеческий фактор – прерывание курса лечения, частые пропуски приема противотуберкулезных препаратов, низкая приверженность к лечению, недостаточный контроль над приемом противотуберкулезных препаратов. Автором указывается, что наиболее существенными потенциальными факторами низкой приверженности к лечению у неэффективно леченных больных туберкулезом легких являются: демографические – социально-экономический статус (правильным представляется дополнение о социальной дезадаптации), социальная занятость больного (а вероятнее – ее отсутствие); личностные – понимание болезни и ее последствий, мотивация больного и его семьи (предположительно – верная формулировка не понимание болезни и ее последствий, отсутствие мотивации у пациента и членов его семьи). Достаточное внимание в этом разделе литературного обзора уделяется стратегии DOTS, ее несовершенстве в плане преодоления проблемы лекарственной устойчивости возбудителя заболевания при туберкулезе, по причине амплификационного эффекта эмпирических стандартизованных режимов краткосрочных курсов лечения больных ТБ, а также программе DOTS-plus, призванной обеспечить полноценное излечение МЛУ-туберкулеза.

Далее следует традиционный для работ такого плана и тематики раздел, посвященный оценке эпидемической ситуации по туберкулезу с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в мире. Раздел начинается с описания неравномерности распространения туберкулеза, даже в пределах одного континента и государства (Россия доказывает этот постулат, низкая заболеваемость в Центре страны и высокая в Сибири и на Дальнем Востоке). Автором приведены данные о том, что в 2016 году наибольшее число новых случаев заболевания туберкулезом произошло в Азии – 45 % новых случаев, далее следует Африка, где имело место 25 % новых случаев. Представляет интерес информация глобальных отчетов ВОЗ, что в 2016 году 87 % новых случаев заболевания туберкулезом произошло в 30 странах с тяжелым бременем туберкулеза, при этом на долю семи стран, Индии, Индонезии, Китая, Нигерии,

Пакистана, Филиппин и Южной Африки, пришлось 64 % всех новых случаев заболевания туберкулезом. Отсутствие случаев заболевания туберкулезом имело место в княжествах Монако и Люксембурге. Самый низкий уровень заболеваемости ТБ – 1,9 случаев на 100 000 наблюдался в Исландии, 3,8, 4,2 и 4,5 в США, Швейцарии и Германии соответственно. Самый высокий уровень заболеваемости ТБ, 281 случай на 100 000 человек, был зарегистрирован в Африке. В этой части обзора уделяется внимание ВИЧ-инфекции, как фактору, сдерживающему успехи в борьбе с туберкулезом, способствующему его развитию и формированию МЛУ. Кыргызстан, как и Россия, относится к странам высокого приоритета по борьбе с туберкулезом. Приведено выражение, что МЛУ ТБ уже является общемировой пандемией с очаговыми "горячими точками" повышенной трансмиссии, Россия отнесена к таковым. В Кыргызстане эпидемическая ситуация по ТБ и ТБ с МЛУ признается все еще неблагоприятной.

Третий раздел обзора литературных источников раскрывает основные принципы лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Разобраны особенности и результативность разнообразных стратегий лечения: стандартизированных, эмпирических и индивидуальных, показана наибольшая эффективность индивидуализированных стратегий лечения, основанных на ускоренных методах определения лекарственной чувствительности или с опорой на анамнестические данные. Приводятся результаты лечения МЛУ туберкулеза на основе длительных 18-24-месячных курсов лечения. В разделе дано определение экспертов ВОЗ приверженности к лечению и выделены основные составляющие приверженности. Уделяется внимание и хирургическому методу лечения больных с МЛУ-туберкулезом, применяемому в случае неэффективности курса химиотерапии. Приведены данные о введении с 2016 г. укороченных режимов химиотерапии с использованием новых эффективных препаратов, деламанида и бедаквилина.

Наиболее интересный раздел обзора литературы для российского читателя раскрывает предпосылки для развития туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Кыргызской Республике. По данным ВОЗ, Кыргызстан является одной из 27 стран мира с высоким бременем МЛУ ТБ, занимая в среднеазиатском регионе второе место после Казахстана. Согласно

национальным данным, количество лабораторно подтвержденных случаев МЛУ ТБ увеличилось с 438 в 2011 году до 1 157 случаев в 2016 году. Это связано с улучшением выявления и охватом лечения больных МЛУ ТБ. После внедрения стратегии DOTS в Республике (эффективность коротких курсов у впервые выявленных больных до 82%) отмечалось постепенное, но планомерное снижение заболеваемости туберкулезом со 127,3 случаев в 2001 г. до 90,2 на 100 тыс. населения в 2017 г., смертность за этот период снизилась с 27,0 до 5,0 случаев на 100 тысяч населения. Диссертантом выделено, что целый ряд причин, социально-экономических, отсутствие стандартного, контролируемого лечения больных туберкулезом в прошлом, нарушения принципов непрерывного контролируемого лечения по стратегии DOTS (1995–2015 гг.), а также активная внутренняя и внешняя миграция населения привели к формированию резервуара резистентных форм туберкулеза среди населения. Этому способствовала распространяющаяся ВИЧ-инфекция, отсутствие налаженной взаимосвязи с пенитенциарным сектором, отсутствие лечения туберкулеза с МЛУ в стране до 2015 г., и такой фактор, как совершенствование диагностики лекарственной устойчивости МБТ.

Пятый раздел предлагает имеющуюся информацию по вопросам нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Показаны разные данные по частоте побочных реакций у разных категорий больных туберкулезом, при разных режимах химиотерапии, при разнящихся подходах к их регистрации. Описаны основные разновидности побочных реакций на основные и резервные противотуберкулезные препараты, методы их выявления и диагностики, подходы к купированию. Сделано заключение, что неполноценное купирование побочных реакций может приводить не только к отсутствию эффекта от лечения туберкулеза с МЛУ, но и к смерти пациента.

Завершающий раздел оценивает существующие методы диагностики туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя заболевания, показывая весь спектр ускоренных и стандартных методов ее определения с их достоинствами и преимуществами.

Остро стоящая проблема туберкулеза с МЛУ в Республике Кыргызстан, его высокая распространенность, сомнения в правильности диагностики,

необходимость повысить безопасность и эффективность его лечения и определяют актуальность и научную новизну проведенного диссертантом исследования.

Цель исследования, сформулированная автором как разработка и обоснование комплекса организационных, диагностических, лечебно-реабилитационных мероприятий для повышения эффективности выявления и лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью в Кыргызской Республике, дает полное представление об идее исследования.

Задачи исследования вытекают из поставленной цели. Вначале автором изучается распространенность туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Кыргызстане и спектр лекарственной устойчивости к препаратам первого и второго ряда. Затем проводится анализ результатов внедрения инновационного экспресс-метода диагностики ТБ Xpert-MTB/Rif в сравнении с эффективностью других тестов лекарственной чувствительности для выявления туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. В последующем определяются клинические особенности туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью у впервые выявленных и ранее леченных больных. Далее автор оценивает эффективность лечения больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью препаратами второго ряда, выявляет причины и факторы, влияющие на результаты лечения. Также диссертантом определяются причины отрывов от лечения, неблагоприятных и летальных исходов у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью при стандартной терапии. В дальнейшем, изучается частота, спектр побочных реакций на противотуберкулёзные препараты второго ряда и их влияние на эффективность лечения больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью. В завершении разрабатывается комплекс мероприятий по снижению числа отрывов от лечения и повышению эффективности лечения больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью. Задачи, поставленные автором, полностью разрешены.

Иллюстративный материал (69 таблиц, 32 рисунка), облегчает восприятие диссертации, дополняет сведения, изложенные в тексте.

Во 2-й главе представлен дизайн исследования, который изменялся в зависимости от решаемых диссертантом задач. Автор использовал данные учетно-отчетных форм по ЛУ туберкулезу, утвержденные в 2014 году Министерством здравоохранения Кыргызской Республики: ТБ 06 (результаты ТЛЧ к препаратам первого и второго ряда), ТБ 09у (результаты лечения), собранные в 8 лабораториях страны, проводящих микроскопические исследования и Xpert-MTB/Rif, в 2 референс-лабораториях – тесты лекарственной чувствительности МБТ к ПТП. Дизайн исследования на нескольких этапах при решении 1-й, 2-й, 4-й, 5-й и частично 6-й задач – когортное, ретроспективное.

В исследовании также использовались данные историй болезни больных с лекарственной чувствительностью (ЛЧ) МБТ (n=240) и МЛУ возбудителя заболевания, получавших лечение стандартными (n=644) и краткосрочными курсами (n=63) в стационарах гражданского и пенитенциарного сектора страны, данные медицинских карты ТБ 01у. Дизайн исследования при решении 2-й задачи представлял собой случай-контроль. Дизайн исследования при решении 6-й задачи предполагал также когортное проспективное исследование. На этапе решения 7-й задачи задействовано большое количество учетно-отчетной документации за период с 2005 по 2016 г – 6123 формы ТБ-09. Эффективность 3-х этапной госпитализации оценивалась у 11 пациентов с высоким риском отрыва от лечения и у 104 пациентов контрольной группы. Мотивационную поддержку получили 211 пациентов и не получили 188 больных. Оценены результаты хирургического лечения у 104 больных с включением 56 торакопластик, 34 резекционных вмешательств и 14 комбинированных операций.

Облегчает восприятие материала, изложенного в главе представленная в виде схемы программа исследования. В главе коротко упоминаются методики проведения исследований, более подробно характеризуются анализируемые группы пациентов, что связано с необходимостью детального и правильно спланированного анализа документации для реализации цели и решения задач исследования. В главе подробно описаны методики проведения статистической обработки данных.

Наибольший интерес представляют результаты собственных исследований. Глава 3 диссертации, отражающая результаты собственных наблюдений автора,

посвящена анализу распространенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Кыргызской Республике. В главе приведена географическая справка, дан анализ результатов исследования на лекарственную устойчивость материалов от 6377 больных, среди которых 4282 являлись впервые выявленными, 1211 с рецидивами, и 884 пациента ранее леченными. Установлено, что в 30–31,6% от всех случаев туберкулеза в Кыргызстане, по которым была проведена диагностика с помощью ТЛЧ, обнаруживается МЛУ, чаще у больных с рецидивами и ранее леченных, тенденции к значительному росту и снижению по сравнению с периодом 2011–2015 гг. распространение МЛУ не имеет.

В 4 главе диссертации автор сравнивает Xpert-MTB/Rif с другими методами диагностики и выявляет его преимущества в отношении возможности раннего начала лечения больных с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя заболевания. Убедительно доказано, что результаты ТЛЧ Xpert-MTB/Rif в сопоставлении с другими лабораторными методами показали высокое совпадение результатов Xpert и LPA как среди рифампицин-устойчивых (87,3%), так и среди рифампицин-чувствительных (92,8%) штаммов. Полученные данные свидетельствуют о том, метод Xpert/Rif дает полное основание начинать лечение незамедлительно после получения положительного результата. Сроки начала терапии в Кыргызстане имеют тенденцию к сокращению срока с 8 дней в 2015 году, 6 дней в 2016 году и к 4 дням в 2017 году.

В 5 главе диссертации оцениваются клинико-рентгенологические и лабораторные проявления множественно-лекарственно устойчивого туберкулеза. Установлено, что МЛУ туберкулез чаще встречается у молодых людей в возрасте 18–29 лет, он чаще представлен распространенным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, имеет клинические проявления в виде интоксикационного и респираторного синдромов, осложненное течение, особенно в виде легочно-сердечной недостаточности, и кровохарканья/кровотечения. При этом, пациенты с МЛУ туберкулезом чаще являются умеренными бактериовыделителями. По рентгенологическим признакам МЛУ туберкулез был распространенный, нередко двусторонний с наличием множественных фиброзных каверн, чаще крупных и гигантских, с очагами отсева.

В 6 главе оценивается эффективность лечения туберкулеза с МЛУ и его

отдаленные результаты. Оценка эффективности лечения больных ТБ с МЛУ по стандартной схеме, рекомендованной ВОЗ, показала ее недостаточную эффективность у разных групп пациентов, что делает необходимым поиск решений повышения эффективности лечения у больных туберкулезом с МЛУ, как впервые выявленных, так и с рецидивами и ранее леченных.

В 7 главе рассматриваются причины отрывов от лечения, неблагоприятных и летальных исходов при лечении больных туберкулезом с МЛУ. Причинами отрывов от лечения в Республике Кыргызстан являлись принадлежность больных к социально-незащищенным и дезадаптированным слоям общества, внутренняя и внешняя миграция, отсутствие динамики или отрицательная рентгенологическая динамика в процессе лечения, а также факт лечения туберкулеза в прошлом. При этом, причинами неблагоприятных исходов МЛУ-туберкулеза являлись возраст 30–39 лет, социальная уязвимость и дезадаптация пациентов (пребывание в ИТУ, безработица), распространенность и характер процесса в легких, многократные перерывы в лечении из-за низкой приверженности больных к лечению. Факторами риска летальных исходов МЛУ-туберкулеза в Республике Кыргызстан были распространённый фиброзно-кавернозный туберкулез по типу «разрушенного лёгкого», лечение препаратами второго ряда в прошлом, наличие сопутствующих заболеваний.

В 8 главе диссертации приводятся данные по частоте и характеру нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты у больных МЛУ-туберкулезом. Неблагоприятные побочные реакции на противотуберкулезные препараты у больных МЛУ-туберкулезом при проведении стандартной терапии отмечались в 53,6% случаев, в 73,6% на 1-м месяце лечения, к концу года терапии - у 6,4% больных, на втором году терапии – лишь у 1,4%. Наиболее часто встречались среднетяжелые НПР (43,7%) и диспепсические расстройства на всех сроках лечения. Наличие неустраняемых побочных реакций на противотуберкулезные препараты достоверно повышало вероятность неблагоприятного исхода лечения МЛУ-туберкулеза.

В 9 главе диссертации рассматривается внедрение и эффективность разработанного автором комплекса мероприятий, направленных на повышение

эффективности лечения и снижение частоты отрывов от лечения, неблагоприятных и летальных исходов больных МЛУ-туберкулезом. Восприятие разработанного комплекса облегчается наличием представленной в диссертации и автореферате блок-схемы с его компонентами. Поочередно оценивается эффективность каждого компонента предложенного комплекса, что обеспечивает и подчеркивает убедительность полученных данных.

Все этапы исследования проведены качественно и последовательно.

Обсуждение результатов проведено корректно, с приведением сопоставлений полученных данных с имеющимися литературными данными по проблеме, оно полностью отражает суть работы, обеспечивает понимание фундаментальности и практической направленности полученных по каждому разделу знаний и перспективы их дальнейшего использования.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Методология выполнения работы соответствует современным требованиям, выполнение исследования на каждом из запланированных этапов основано на адекватных методах исследования, которые позволяют сделать соответствующие выводы. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, основывается на адекватной постановке задач исследования, которые позволили раскрыть все необходимые аспекты цели исследования. Вместе с представительными выборками, корректным статистическим анализом результатов это позволило получить убедительные данные, свидетельствующие о научной обоснованности и объективности основных положений и выводов в работе.

Положения, выносимые на защиту, логичны, последовательны, они отражают цель и задачи диссертации. Использование современных методов статистической обработки анализа данных, иллюстративность работы дают основание считать результаты исследования и выводы, полученные на основании этих результатов, достоверными. Выводы полностью согласуются с задачами исследования.

Практические рекомендации сформулированы в соответствии с полученными результатами, они вполне применимы для использования в реальной клинической практике.

Научная новизна исследования и полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации. Впервые изучена распространенность туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Кыргызской Республике в динамике за период с 2016–2017 годы, дана характеристика спектра лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза в Кыргызской Республике к противотуберкулезным препаратам первого и второго ряда.

Впервые проведен сравнительный анализ результатов внедрения в Кыргызской Республике инновационного экспресс-метода выявления лекарственной чувствительности возбудителя туберкулеза Xpert-MTB/Rif с другими тестами выявления ТБ – Hain-test (LPA), посев на жидкую среду – Bactec-MGIT 960 и твердую среду Левенштейна-Йенсена (LJ), за период с 2013 по 2017 годы. Доказана возможность незамедлительного начала лечения после получения положительного результата Xpert-MTB/Rif.

Впервые в Кыргызской Республике проведен анализ особенностей клинических, рентгенологических, лабораторных проявлений туберкулеза с МЛУ возбудителя, как у впервые выявленных, так и у ранее леченых пациентов. Выявлено, что проявления туберкулеза у больных с множественной лекарственной устойчивостью, как с впервые установленным диагнозом, так и у ранее леченых характеризуются более частым наличием распространенных, деструктивных форм, с тяжелыми осложнениями, умеренным бактериовыделением, в отличие от пациентов с лекарственно чувствительным туберкулезом.

Впервые оценена эффективность лечения больных МЛУ ТБ препаратами второго ряда в Кыргызской Республике с 2005 по 2015 годы, причины и факторы, влияющие на результаты лечения, а также отдаленные результаты лечения пациентов МЛУ туберкулезом. Установлено, что факторами, ассоциированными со снижением эффективности лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью разных групп (с «отрывами от лечения», «неблагоприятными исходами», «летальными исходами») являются: отягощенный социальный анамнез у мужчин молодого возраста, другие эпизоды лечения по поводу туберкулеза, многократные перерывы в лечении, распространенность процесса в легких, бактериовыделение, отсутствие рентгенологической динамики или прогрессирование туберкулёза в процессе лечения, а при «летальном исходе»

не от туберкулеза – наличие сопутствующих заболеваний

Впервые в Кыргызской Республике изучены частота и спектр нежелательных реакций на противотуберкулёзные препараты у больных туберкулезом с МЛУ и их влияние на эффективность лечения.

Впервые в Кыргызской Республике проведен анализ активного внедрения инновационных методов тестирования лекарственной чувствительности МБТ МЛУ ТБ и их влияние на структуру регистрационных форм МЛУ ТБ – как среди новых случаев, так и ранее леченных.

Впервые в Кыргызской Республике с целью повышения эффективности лечения разработана и обоснована необходимость использования лечебно-реабилитационной 3-х этапной долгосрочной госпитализации больных МЛУ, склонных к отрыву от лечения.

Впервые в Кыргызской Республике проведены исследования и показана целесообразность и преимущества использования краткосрочных курсов лечения перед стандартными у больных с МЛУ ТБ при ограниченных поражениях лёгких. Доказано, что длительные курсы стандартного лечения больных с множественной лекарственной устойчивостью, рекомендованные ВОЗ, являются недостаточно эффективными, тогда как краткосрочные курсы, обладая высокой эффективностью, не уступающей стандартному курсу, имеют ряд преимуществ: короткий срок лечения; меньшее число отрывов от лечения; меньшую стоимость лечения.

Впервые в Кыргызской Республике проведен анализ эффективности оказания мотивационной материально-финансовой поддержки у разных групп больных с МЛУ.

Дано обоснование необходимости использования разных видов хирургических вмешательств) у больных с МЛУ, склонных к отрыву от лечения при наличии постоянного бактериовыделения и сохранении полостных образований в легких.

Научная новизна полученных результатов подтверждается наличием двух свидетельств 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».

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов. Значимость полученных Токтоговой А.А. результатов очевидна и заключается в возможности повышения эффективности лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя на основе совершенствования его диагностики и внедрения разработанных организационных мероприятий. Для повсеместного практического использования важна представленная в исследовании доказательная база по полному совпадению результатов экспресс методов диагностики МЛУ ТБ - Xpert MTB/Rif, Hain-test с результатами посевов на жидкие и плотные питательные среды, что обеспечивает раннее и своевременное начало адекватного лечения всех обследованных больных.

Выявленные диссертантом клинические, рентгенологические, лабораторные проявления МЛУ-туберкулеза у впервые выявленных и ранее леченных больных позволят обеспечить своевременную диагностику туберкулеза, в первую очередь на территории Кыргызской Республики.

Выделенный в ходе проведенного анализа спектр проявлений нежелательных реакций на ПТП в ходе лечения МЛУ-туберкулеза позволит улучшить профилактику, диагностику и быстрое купирование нежелательных явлений химиотерапии МЛУ-туберкулеза у разных категорий пациентов.

Для практического здравоохранения показаны преимущества и целесообразность использования краткосрочных курсов лечения перед стандартными, рекомендованными ВОЗ, у больных с ограниченными поражениями лёгких: короткий срок лечения; высокая эффективность, не уступающая стандартному курсу; меньшее число отрывов от лечения; меньшая стоимость.

Важное значение для практического использования имеет разработка комплекса мероприятий по снижению отрывов от лечения пациентов с МЛУ туберкулезом и повышению эффективности лечения, который включает лечебно-реабилитационную 3-х этапную долгосрочную госпитализацию пациентов, склонных к отрыву от лечения (Авторское свидетельство № 1326 опубликовано 12.08.2009); краткосрочные курсы лечения больных туберкулезом с ограниченным поражением легких, при отсутствии эпизодов предыдущего лечения препаратами второго ряда; оказание материально-финансовых

мотивационных поддержек больным МЛУ ТБ для повышения приверженности их к лечению; применение хирургического лечения, наряду с этиотропным, у больных с непрекращающимся бактериовыделением, сохраняющимися деструктивными изменениями в лёгких и склонностью к отрыву от лечения.

Результаты исследования широко внедрены в практику работы Национального Центра Фтизиатрии (НЦФ) и специализированных отделений Областных/городских центров борьбы с ТБ и учреждений первичной медико-санитарной помощи (Чуйского, Нарынского, Ошского областных центров борьбы с туберкулезом и Кара-Балтинской республиканской противотуберкулезной больницы). Материалы диссертационного исследования внедрены в учебный процесс факультета усовершенствования врачей Кыргызского государственного медицинского института подготовки и переквалификации кадров (ФУВ КГМИП и ПК), Кыргызской государственной медицинской академии (КГМА) при преподавании фтизиатрии на постдипломном этапе обучения.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы. Результаты исследования могут использоваться в учреждениях противотуберкулезной службы, в том числе, при оказании помощи пациентам туберкулезом с МЛУ, для повышения эффективности его лечения. Полученные автором данные могут использоваться в учебном процессе кафедр фтизиатрии медицинских вузов в преподавании разделов «Диагностика туберкулеза», «Лечение больных туберкулезом».

Личный вклад автора заключается в планировании, организации и проведении исследования, формировании цели и задач, определении объема и методов исследований, проведении сбора и обработки теоретического и клинико-лабораторного материала, создании электронных баз данных, проведении статистической обработки, написании диссертации.

Основные положения диссертации изложены в 50 научных работах, в т.ч. 10 работ в журналах, которые включены в перечень ВАК РФ для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора наук. Материалы диссертации достаточно широко апробированы, в том числе на 13-м Конгрессе Кыргызского торакального общества (Бишкек, Кыргызская Республика, 2011), 6-м Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания (Ош, Кыргызская Республика, 2013), Международном форуме

«Мультидисциплинарные подходы диагностики и лечения кардио-респираторных заболеваний» (Бишкек, Кыргызская Республика, 2014), 8-м Съезде фтизиатров и пульмонологов Узбекистана (Ташкент, 2015), на международной ежегодной конференции «46 UNION World Conference on Lung Health Final programmer» (Capetown, SouthAfrica, 2015), Республиканской научно-практической конференции по проблемам ТБ в странах ЦАР и Китая (Чолпон-Ата, Кыргызская Республика, 2016), 2-й Международной научно-практической конференции, посвященный 60-летию Национального центра фтизиатрии (Бишкек, Кыргызская Республика, 2017), 7-й ежегодной научной конференции «Современные тенденции развития фтизиатрии», посвященной Дню Российской науки и 100-летия со дня рождения выдающегося Сибирского фтизиохирурга профессора А. И. Боровинского (Новосибирск, Российская Федерация, 2019).

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

В целом диссертация Токтоговой А.А. оценивается положительно. При этом, в ходе работы над диссертацией к диссертанту появились вопросы, не умаляющие ценности проведенного исследования:

1. Каковы на Ваш взгляд перспективы применения краткосрочных курсов химиотерапии МЛУ-туберкулеза? Могут ли показания к ним расшириться и выйти за рамки ограниченных туберкулезных процессов? 2. Как часто нужна мотивационная поддержка при лечении впервые выявленных пациентов с туберкулезом?

Заключение

Диссертационная работа Токтоговой Атыркул Акматбековны на тему: «Пути повышения эффективности лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью в Кыргызской Республике», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненного автором исследования предлагается решение актуальной и важной научной проблемы по повышению эффективности лечения множественно-лекарственно устойчивого туберкулеза, что имеет существенное значение для фтизиатрии.

