

## ОТЗЫВ

официального оппонента ведущего научного сотрудника ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России, доктора медицинских наук Лаушкиной Жанны Александровны на диссертацию Атыркул Акматбековны Токтогоновой «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 избранной темы.** Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя по-прежнему представляет глобальную проблему общественного здравоохранения. Контроль над этой инфекцией остается одной из важнейших задач мирового сообщества. С каждым годом увеличивается удельный вес впервые выявленных пациентов, выделяющих микобактерии туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью. По оценкам ВОЗ, в 2017 г произошло 588 000 новых случаев с устойчивостью к рифампицину, самому эффективному препарату первой линии.

Лекарственная устойчивость МБТ способствует развитию прогрессирующих, деструктивных процессов с высоким риском летального исхода и уровнем эпидемической опасности для окружающих, что диктует необходимость ее ранней детекции.

Лечение данных больных представляет значительные сложности в связи с меньшей эффективностью препаратов резервного ряда и более частыми побочными реакциями.

В связи с этим актуальность исследования Атыркул Акматбековны Токтогоновой, посвященного поиску путей повышения эффективности лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью в Кыргызской Республике», несомненно, актуально как в научном, так и в практическом плане.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.** Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, сомнений не вызывает и определяется использованием современных методологических подходов к решению поставленных задач. Результаты данного ретроспективно-проспективного когортного и случай-контроль диссертационного исследования дополняют существующие представления о возможности повышения эффективности лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя.

Целью исследования А.А. Токтогоновой явилось разработать и обосновать комплекс организационных, диагностических, лечебно-реабилитационных мероприятий для повышения эффективности выявления и лечения больных туберкулезом с

множественной лекарственной устойчивостью в Кыргызской Республике.

Для реализации поставленной цели, диссертант сформулировала 7 задач. Все задачи, определенные автором, полностью разрешены.

На защиту соискателем вынесено 7 положений, которые четко и понятно суммируют основные итоги работы, полученные исходя из цели и задач исследования и соответствуют его результатам. Последовательное решение поставленных задач, выполненное на основе анализа обширного материала, позволило автору сформулировать 12 научных выводов, которые отражают суть диссертационной работы, соответствуют поставленной цели и задачам и имеют достоверное цифровое выражение.

Практические рекомендации основаны на выводах и имеют прикладной характер.

Анализ диссертационной работы позволяет сделать заключение об обоснованности научных положений, выносимых на защиту, которые соответствуют полученным результатам, выводам и практических рекомендаций.

**Достоверность полученных результатов и их новизна.** Достоверность диссертационной работы Токтоговой А.А. определяется соответствием поставленной цели и сформулированных задач структуре исследования на основе достаточного количества наблюдений ( $n = 2642, 5612$  и  $644$ ) с применением современных методов статистического и математического анализа данных и корректной их оценке и соблюдением принципов доказательной медицины. Настоящее диссертационное исследование выполнено на высоком современном научном уровне.

Научная новизна работы несомненна и определяется тем, что впервые на территории Кыргызской Республики изучена распространенность туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в динамике за период с 2016–2017 годы и дана характеристика спектра лекарственной устойчивости возбудителя ТБ, проведен сравнительный анализ результатов внедрения метода Xpert-MTB/Rif с другими тестами выявления ТБ за период с 2013 по 2017 годы, изучены особенности клинико-рентгено-лабораторного проявления туберкулеза с МЛУ, эффективность лечения больных МЛУ ТБ препаратами второго ряда за период с 2005 по 2015 годы, причины и факторы, влияющие на результаты лечения, а также отдаленные результаты лечения пациентов МЛУ ТБ, изучены частота и спектр нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты у больных туберкулезом с МЛУ и их влияние на эффективность лечения, проведен анализ активного внедрения инновационных методов тестирования лекарственной чувствительности МБТ МЛУ ТБ и их влияние на структуру регистрационных форм МЛУ ТБ, разработана и обоснована необходимость использования лечебно-реабилитационной 3-х этапной долгосрочной госпитализации больных, склонных



к отрыву от лечения, показана целесообразность и преимущества использования краткосрочных курсов лечения перед стандартными у больных с МЛУ ТБ при ограниченных поражениях легких, проведен анализ эффективности оказания мотивационной материально-финансовой поддержки у разных групп больных с МЛУ.

Автором 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.

Весь материал, представленный в диссертации, собран, обработан, проанализирован и интерпретирован лично автором.

**Теоретическая и практическая значимость работы** заключается в том, что полученные новые сведения доказывают необходимость использования инновационных молекулярно-генетических экспресс методов диагностики лекарственной устойчивости – Xpert MTB/Rif, Hain-test больным ТБ, как с впервые выявленным, так и с ранее леченым ТБ, с целью своевременного начала адекватного лечения.

Для практического здравоохранения Кыргызской Республики с целью своевременной диагностики ТБ представлены особенности клинико-рентгено-лабораторных проявлений МЛУ ТБ как у впервые выявленных больных, так и у ранее леченых.

С целью повышения эффективности лечения больных МЛУ ТБ представлен клинико-лабораторный спектр проявлений нежелательных реакций на ПТП, обоснована необходимость их своевременной диагностики и купирования.

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

Разработан комплекс мероприятий по снижению отрывов от лечения пациентов с МЛУ ТБ и повышению эффективности лечения.

### **Оценка содержания диссертации и ее оформления**

Диссертация построена традиционно, изложена на 362 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 с помощью 69 таблиц и 32 рисунков.

Последовательность глав соответствует решаемым задачам.

Во введении автором показана актуальность и степень разработанности проблемы, определены цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология исследования, отражены основные положения, выносимые на защиту.

Глава 1 представляет собой обзор литературы, состоящий из 6 подглав, в котором подробно изложены современные литературные данные по теме исследования. Автором детально описаны современные представления о туберкулезе с множественной лекарственной устойчивостью, дана характеристика эпидемиологической ситуации, изложены основные принципы лечения данных пациентов и предпосылки для развития туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Кыргызской Республике, затрагиваются вопросы побочных реакций на противотуберкулезные препараты второго ряда, освещены методы диагностики туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Диссертант тщательно проанализировала имеющиеся современные сведения по данной проблеме, что позволило обосновать задачи и выбранные методы исследования.

В главе 2 «Материал и методы исследования» представлена программа исследования, восприятие которого облегчается наличием блок-схемы, дана характеристика клинических наблюдений, проводимого лечения и примененных методов исследования. Используемые диссертантом клинико-лабораторные методы исследования современны и достаточно информативны, а их совокупность позволяет решать поставленные задачи. Подробно описаны методы статистической обработки полученных результатов исследования.

Значительный научный и практический интерес представляют результаты собственных наблюдений автора.

В главе 3 «Распространенность туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Кыргызской Республике» представлена характеристика штаммов возбудителя туберкулеза по результатам теста лекарственной чувствительности в Кыргызской Республике в 2016 году и показано, что в стране сложилась неблагоприятная ситуация по ТБ с ЛУ, в 30% от всех случаев туберкулеза, для которых была проведена диагностика с помощью ТЛЧ, обнаруживается множественная лекарственная устойчивость, наиболее напряженная эпидемическая ситуация складывается в Баткенской области и среди контингента ГСИН. В данной главе так же проведен сравнительный анализ частоты штаммов МБТ с разными видами лекарственной устойчивости среди различных контингентов больных туберкулезом легких в Кыргызской Республике за 2016-



2017 годы и отмечено увеличение удельного веса штаммов ТБ с ШЛУ в 2017-м году.

В главе 4 диссертантом проведено сравнение XPERT-MTB/RIF с другими методами бактериологической диагностики, доказана его высокая чувствительность и специфичность, высокий уровень совпадений результатов с культуральными исследованиями на жидких (91,4 % случаев) и твердых (93,4 % случаев) средах, выявлено несомненное преимущество XPERT-MTB/RIF в возможности наиболее раннего начала лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью. Диссертантом в полной мере доказана необходимость применения данного метода во фтизиатрической практике.

В главе 5 «Клинико-рентгено-лабораторные особенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью» соискатель провела сравнительный анализ клинических, рентгенологических, лабораторных особенностей течения МЛУ и лекарственно-чувствительного ТБ у пациентов за 2016–2017 годы и доказала сопряженность наличия МЛУ возбудителя с хроническими, деструктивными, распространенными формами ТБ легких, осложненным течением в виде легочно-сердечной недостаточности и кровохарканья, выраженным интоксикационным синдромом, умеренным бактериовыделением.

В главе 6. «Результаты лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью» автор оценивает эффективность лечения больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя по клиническим, лабораторным, бактериологическим и рентгенологическим данным. Стоит отметить, что к концу окончания курса химиотерапии были достигнуты достаточно высокие показатели эффективности химиотерапии как по критерию прекращения бактериовыделения (83,6 %), так и по закрытию полостных образований в легких (75,6 %). Значительный вклад в излечение данной когорты пациентов внесло применение хирургических методов лечения. При кавернозном и фиброзно-кавернозном ТБ легких оперативные вмешательства позволили улучшить результат лечения на 22,5 % и 25 % соответственно.

Масштабность представленной диссертационной работы заключается в анализе результатов лечения 6 123 больных МЛУ ТБ, зарегистрированных в стране за период с 2005 по 2015 годы и отдаленных результатов лечения у 436 больных МЛУ туберкулезом с различными исходами: «излечен», «лечение завершено», «отрыв от лечения» и «неблагоприятный исход» заболевания.

В главе 7 соискателем проанализированы причины отрывов от лечения, неблагоприятных и летальных исходов у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью при приеме противотуберкулезных препаратов.

В главе 8 приводятся сведения о частоте и характере нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью в Кыргызской Республике. Представленный в данной главе анализ, позволил диссертанту сделать вывод о том, что при проведении стандартной терапии, лечение больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью сопровождается развитием нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты в 53,6 % случаев, чаще на 1-м месяце лечения – в 73,6 %, с последующим снижением: к концу 12-ти месячного срока – у 6,4 %, на втором году – у 1,4 % пациентов. Наиболее часто диагностируются среднетяжелые побочные реакции (43,7 %). Развитие лекарственных осложнений приводит к снижению эффективности лечения.

В главе 9 представлен комплекс мероприятий, направленных на повышение эффективности лечения и снижение частоты отрывов от лечения, неблагоприятных и летальных исходов у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью

Соискателем доказано, что внедрение инновационных методов детекции ЛУ ТБ увеличило выявление МЛУ ТБ во 2-м периоде (2009 по 2011 годы) в 3 раза, а в 3-м периоде (2012 по 2015 годы) в 7 раз, по сравнению с 1-м периодом (2005 по 2008 годы).

Автором разработан метод 3-х этапного ведения пациентов МЛУ ТБ в стационарных условиях в течение всего курса терапии со сменой места пребывания для лиц, склонных к отрыву от лечения, что позволило улучшить результаты лечения и снизить удельный вес умерших от туберкулеза с МЛУ возбудителя среди таких больных.

В материалах данной главы проведен анализ эффективности краткосрочных курсов ХТ у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью при ограниченном поражении легких и убедительно доказана их высокая эффективность, не уступающая стандартному курсу при меньшем числе отрывов от лечения и меньшей стоимости.

В разделе 9.4 настоящей главы проанализирована эффективность мотивационных поддержек 211 больным МЛУ ТБ и получен достаточно интересный результат – пациенты, получавшие мотивационную помощь и не получавшие ее, одинаково часто отказались от лечения, и она повышает приверженность к терапии только у работающих больных.



В результате проведенного анализа автором убедительно показана необходимость использования хирургического лечения больным ТБ с МЛУ при наличии сохраняющегося бактериовыделения и деструкции в легких.

В главе 10 «Обсуждение собственных результатов» автором изложены основные положения работы. Данный раздел диссертационной работы написан последовательно, логично, содержит обсуждение полученных результатов и сопоставление их с литературными данными.

Диссертационная работа выдержана в научном стиле, оформлена в соответствии с ГОСТ Р 7.0.11-2011 и требованиями, предъявляемыми к диссертациям, представленным на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

### **Замечания и вопросы по диссертации.**

В тексте диссертации имеются единичные стилистические погрешности, опечатки, орфографические, пунктуационные ошибки, описок, которых не влияет на научно-практическую значимость работы.

В качестве научной дискуссии диссертанту предлагается ответить на ряд вопросов:

1. В проведенном диссертационном исследовании установлено, что МЛУ ТБ чаще встречается у молодых людей в возрасте 18–29 лет, тогда как ЛЧ ТБ у больных старше 50 лет. Чем Вы можете объяснить установленную закономерность?
2. В таблице 5.3 «Клинические проявления туберкулеза у больных с МЛУ и лекарственной чувствительностью – ЛЧ» проведен анализ показателей – симптомы интоксикации, выраженные симптомы интоксикации, фебрильная температура тела. Какими критериями Вы руководствовались при разделении показателей на «симптомы интоксикации» и «выраженные симптомы интоксикации»?
3. Чем, по Вашему мнению, обусловлена достоверная разница ( $p < 0,001$ ) по наличию в гемограмме эозинофилии в группах пациентов с ЛЧ и МЛУ туберкулезом?
4. В результате проведенного исследования установлена ассоциация МЛУ МБТ с умеренным бактериовыделением, что в тексте работы объясняется существованием в данной группе пациентов различных популяций микобактерий, в состав которых входят как лекарственно-чувствительные, так и лекарственно-устойчивые штаммы. Каков был удельный вес случаев выявления разнородных популяций МБТ у одного больного по данным бактериологического исследования в анализируемой когорте пациентов?
5. Проблема нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты

достаточно изучена и освещена в научной литературе. В чем состоят особенности частоты и спектра побочных реакций на ПТП в Кыргызской Республике?

6. Чем Вы можете объяснить, что диспепсический синдром – тошнота, рвота чаще встречались у больных при лечении краткосрочными курсами ХТ (49,2 %), чем при стандартных курсах (27,0 %),  $p = 0,011$ ?
7. Имеются ли у Вас данные об отдаленных результатах лечения краткосрочными курсами химиотерапии пациентов с МЛУ МБТ?

Материалы диссертации достаточно широко апробированы, в том числе на 3-м Конгрессе Кыргызского торакального общества (2011), 6-м Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания (2013), Международном форуме «Мультидисциплинарные подходы диагностики и лечения кардио-респираторных заболеваний» (2014), 8-м Съезде фтизиатров и пульмонологов Узбекистана (2015), на 46-й Международной Конференции Международного Союза по Борьбе с Туберкулезом и Болезнями Легких (2015), Республиканской научно-практической конференции по проблемам ТБ в странах ЦАР и Китая (2016), 2-й Международной научно-практической конференции, посвященный 60-летию Национального центра фтизиатрии (2017), 7-й ежегодной научной конференции «Современные тенденции развития фтизиатрии», посвященной Дню Российской науки и 100-летию со дня рождения выдающегося Сибирского фтихиохирурга профессора А. И. Боровинского (2019).

Основные положения диссертации опубликованы в 50 научных работах, в том числе 10 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень Российских рецензируемых научных журналов для публикаций материалов диссертации, оформлены 2 авторских свидетельства Государственного Агентства интеллектуальной собственности при Правительстве Кыргызской Республики.

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность 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 г. Ош, Кара-Балтинской республиканской противотуберкулезной больницы), использованы в учебных программах по туберкулезу факультета усовершенствования врачей Кыргызского государственного медицинского института подготовки и переквалификации кадров (ФУВ КГМИП и ПК) и постдипломного обучения Кыргызской государственной медицинской академии (КГМА).

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



**Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным положением о порядке присуждения ученых степеней.**

Диссертация Атыркул Акматбековны Токтоговой «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 по своему содержанию, новизне, научной и практической значимости, полученным в ходе исследования результатам является законченной научно-квалификационной работой. На основании полученных в ходе работы результатов решена научная проблема - разработан и обоснован комплекс организационных, диагностических, лечебно-реабилитационных мероприятий для повышения эффективности выявления и лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью в Кыргызской Республике, имеющая важное значение для фтизиатрии.

Диссертационная работа соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.16 - фтизиатрия.

Официальный оппонент,  
ведущий научный сотрудник  
ФБГУ «ННИИТ» Минздрава России,  
доктор медицинских наук  
630040 Новосибирск,  
ул. Охотская, 81-а  
тел. +7(383)2037825  
email: zlaosh@list.ru

Лаушкина Жанна Александровна

Подпись д.м.н. Лаушкиной Ж.А. заверяю:

