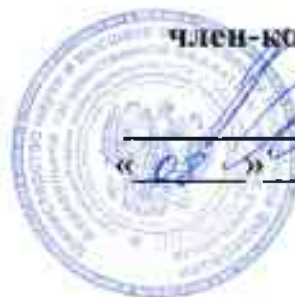




ЦНИИТ

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: cniiit@ctri.ru сайт: www.critub.ru

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор
ФГБНУ «Центральный
научно-исследовательский
институт туберкулеза»
доктор медицинских наук,
профессор,
член-корреспондент РАН



А. Эргешов
« 08 » 2022

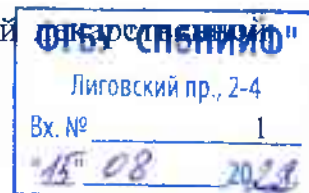
от 08.07.2022 № 03-01-650
на № _____ от _____

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационного исследования Назаренко Михаила Михайловича «Возможности оптимизации терапии туберкулеза со множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия

Актуальность темы диссертационного исследования

Проблема повышения эффективности лечения больных туберкулезом со множественной и широкой лекарственной устойчивостью наиболее актуальна в настоящее время. По данным глобального отчета Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2021 году эффективность лечения больных этой категории как в мире, так и в Российской Федерации остается на очень низком уровне и не превышает порог 59% и 55% соответственно. Заболеваемость туберкулезом со множественной (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) возбудителя возрастает на протяжении последних лет. На фоне продолжающегося снижения заболеваемости туберкулезом в РФ (с 77,2 на 100 тыс. в 2011 до 30,8 на 100 тыс. в 2021 году) отмечается увеличение в три раза доли больных туберкулезом (ТБ) со множественной



устойчивостью возбудителя среди впервые выявленных пациентов с бактериовыделением (с 17,4% - в 2010 году до 33,6,% – в 2020 году). Доля больных туберкулезом с ШЛУ микобактерий туберкулеза составляет более 10% от всех случаев с МЛУ возбудителя.

Несмотря на успехи в быстрой диагностике устойчивости микобаактерий туберкулеза к изониазиду, рифампицину и фторхинолонам с использованием современных молекулярно-генетических технологий, проблема формирования режимов химиотерапии для лечения больных с МЛУ/ШЛУ туберкулезом в условиях отсутствия необходимых новых противотуберкулезных препаратов и связанная с этим невысокая эффективность лечения больных не позволяют добиться достижения целевых показателей, определенных ВОЗ. Некоторое улучшение эффективности лечения было достигнуто после внедрения в схемы лечения больных с МЛУ и ШЛУ возбудителя таких препаратов, как тиоуреидометилпиридиния перхлорат (Trp) и бедаквилин (Bq). Длительная терапия, рост коморбидности, расширение спектра нежелательных побочных явлений требуют изучения их влияния на эффективность лечения.

Одним из приоритетных направлений фтизиатрии является поиск и совершенствование дополнительных методов лечения больных с МЛУ и ШЛУ возбудителя, к которым относится иммунотерапия. Вторичная иммунная недостаточность у длительно болеющих туберкулезом, в особенности с МЛУ и ШЛУ возбудителя, является важным фактором, препятствующим повышению эффективности терапии. Современные представления о противотуберкулезном иммунитете указывают на ведущую роль функциональной недостаточности антигенпрезентирующих (дендритных) клеток в хронизации туберкулезной инфекции.

Таким образом, разработка новых подходов комплексного лечения больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий с учетом анализа коморбидной патологии, включение новых противотуберкулезных препаратов и обоснованное применение методов патогенетической терапии в настоящее время является актуальной задачей современной фтизиатрии.

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

Диссертация имеет логическую структуру. При подготовке и проведении исследования использовалась стандартная для диссертационного исследования методология, была обоснована актуальность темы, сформулирована цель исследования и определены соответствующие ей задачи. Представленные в диссертации научные положения подтверждаются проведенным клинико-лабораторным обследованием 303 пациентов с МЛУ и ШЛУ возбудителя. Для решения поставленных задач автором использовались как общепринятые во фтизиатрии методы обследования больных, так и специальные, соответствующие целям и задачам исследования: оценка коморбидного статуса на основании балльной оценки с учетом тяжести и возраста согласно критериям Индекса Чарлсона (1987), определение уровня иммунных комплексов (ИК) и изотипов иммуноглобулинов (IgG1, IgG3, IgE, IgG1+IgG3), стимулированных специфическими антигенами ESAT и SFP-10 патентованным методом динамического светорассеяния. Статистическая обработка материала проведена корректно с применением современных методов. Результаты исследования обсуждены в ходе работы, на основании чего были с высокой степенью достоверности сформулированы научные положения, обоснованы выводы и научные рекомендации.

Всё это позволяет сделать заключение об обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Связь темы выполненной работы с планами соответствующих отраслей науки

Возможность повышения эффективности лечения больных с МЛУ и ШЛУ возбудителя ограничивается малым количеством новых препаратов с противотуберкулезной активностью, развитием лекарственной устойчивости к ним, большим количеством нежелательных побочных реакций, требующих, в свою очередь, назначения терапии сопровождения, то есть усиления полипрагмазии. Метод адаптивной иммунотерапии вакциной на основе дендритных клеток является важным дополнительным средством лечения

больных самой тяжелой категории - с ШЛУ микобактерий туберкулеза (МБТ). Таким образом, оптимизация лечения вышеуказанной группы больных является необходимой для практической фтизиатрии. Полученные в работе данные позволяют применять новый дифференцированный подход в назначении противотуберкулезной терапии у больных с МЛУ и ШЛУ возбудителя.

Новизна исследования, полученных выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором диссертационного исследования впервые получены новые данные об эффективности лечения больных МЛУ/ШЛУ туберкулезом с применением Трр/Вq в зависимости от коморбидного статуса и доказано его влияние на эффективность терапии, установлен спектр сопутствующей патологии, ограничивающий назначение Трр. Впервые представлена методика получения композиции аутологичных адаптированных дендритных клеток, активированных специфическими туберкулезными антигенами (ESAT и SFP-10), доказана ее эффективность и безопасность у больных с ШЛУ возбудителя, у которых впервые изучено изменение уровня специфических иммунных комплексов (ИК) и изотипов иммуноглобулинов, стимулированных специфическими антигенами ESAT и SFP-10.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов

Важное научное и практическое значение имеют полученные данные о влиянии патологии печени и ЖКТ на эффективность лечения у больных с МЛУ и ШЛУ туберкулезом с применением в режиме химиотерапии Трр и Вq, что позволяет оптимизировать тактику ведения больных с учетом коморбидности, необходимости дообследования больных перед назначением Трр у больных с ШЛУ МБТ.

Полученные данные позволяют определять показания к назначению адаптивной индивидуальной иммунотерапии с применением композиции аутологичных адаптированных дендритных клеток, активированных специфическими туберкулезными антигенами (ESAT и SFP-10), у больных туберкулезом с ШЛУ возбудителя с определением уровня наиболее значимых

IgG (IgG3, IgG1+IgG3), стимулированных специфическими антигенами ESAT и SFP-10, на фоне комплексной терапии туберкулеза.

Значимость проведённых исследований подтверждена их внедрением в практику в ведущих лечебно-профилактических учреждениях г.Санкт-Петербурга, оказывающих специализированную медицинскую помощь по профилю «фтизиатрия». а также в лекционный курс для дипломной подготовки студентов.

Общая характеристика работы

Рассматриваемая диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Санкт-Петербургском научно-исследовательском институте фтизиопульмонологии» Минздрава России.

Диссертация Назаренко М.М. изложена на 151 странице и включает: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, 2 главы полученных собственных данных, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы исследования, список сокращений и условных обозначений, а также список литературы, состоящий из 162 источников, из которых 96 отечественных авторов и 66 - зарубежных. Диссертация содержит 21 таблицу, 27 рисунков.

Во введении обоснована актуальность темы, изложены цели, задачи и положения, выносимые на защиту. Следует отметить четкость изложения целей и задач исследования, по дизайну исследования замечаний нет. Проблематика диссертационного исследования отражена подробно в обзоре литературы.

В главе **«Материалы и методы»** автором представлен дизайн ретроспективно-проспективного сравнительного исследования, в которое было включено 303 пациента с туберкулезом легких с МЛУ и ШЛУ возбудителя, получавших лечение в противотуберкулезных учреждениях Санкт-Петербурга, дана общая характеристика больных туберкулезом, включенных в исследование, в том числе спектр сопутствующей патологии, а также методы обследования больных (как общие, так и специальные), проведенного в период с 2016 по 2019 гг. Представлено описание методов статистического анализа, которые были применены для получения результатов исследования.

В третьей главе собственных исследований автором проведен анализ результатов лечения в динамике на протяжении 18-24 месяцев и по окончании курса наблюдения отдельно больных с МЛУ МБТ и ШЛУ возбудителя в зависимости от включения в схемы лечения Трр и Вq. Доказано, достоверное повышение эффективности терапии уже на ранних сроках (к 2-4 месяцам). Кроме того в главе рассматривается определение спектра коморбидной патологии с определением индекса Чарлсона с последующим определением конкретных нозологий, оказывающих влияние на эффективность лечения. Было показано, что большую часть больных в подгруппах составили пациенты с хроническими вирусными гепатитами В и С, что может сопровождаться высоким риском развития гепатотоксических реакций. В единичных случаях имела место сердечно-сосудистая патология в виде ишемической болезни сердца в подгруппе IIa и IIb, хроническая обструктивная болезнь легких и хронический алкоголизм в подгруппе IIa. Сделано заключение, что общая оценка коморбидного статуса пациента не имеет столь существенного прогностического значения для больных туберкулезом с МЛУ МБТ, но наличие сопутствующей патологии со стороны ЖКТ и хронических гепатитов В и С у больных ТБ с ШЛУ МБТ достоверно часто сопряжено (50-60%) с низкой эффективностью терапии и развитием нежелательных явлений.

В четвертой главе автором представлено описание метода получения и индуцирования дендритных клеток, а также и результаты применения адаптивной иммунотерапии на основе композиции аутологичных зрелых дендритных клеток, активированных специфическими туберкулезными антигенами ESAT и SFP 10 у больных с ШЛУ возбудителя с прогрессированием болезни, у которых изучался уровень иммуноглобулинов IgG3 и IgG1+ IgG3 как до, так и после окончания курса иммунотерапии.

В результате применения иммунотерапии в комплексном лечении больных ШЛУ туберкулезом было получено достоверное снижение клинической симптоматики к 2-4 месяцам терапии и прекращение бактериовыделения к 24 месяцам наблюдения по сравнению с группой больных, которым не была применена иммунотерапия. Было изучено

изменение уровня специфических иммунных комплексов и изотипов иммуноглобулинов после проведения иммунизации в динамике. Уровень стимулированных специфическим антигеном иммуноглобулинов снижался к четвертому месяцу после иммунотерапии. Также с 6,21 до 4,75 снизился уровень суммарных иммунных комплексов, которые характеризуют наличие специфического воспаления.

Как итог анализа и объединения полученных автором диссертации данных представлен оригинальный дифференцированный подход в составлении схем противотуберкулезной терапии с включением Трр и Вq, назначении терапии с учетом коморбидности пациента, а также определены показания к назначению адаптивной иммунотерапии аутологичной композицией на основе адаптированных зрелых дендритных клеток.

Все самые значимые данные отражены в представленных таблицах и рисунках. Проведен детальный статистический анализ полученных результатов. Работа иллюстрирована качественными рисунками, графическими отображениями результатов статистической обработки данных.

Заключение в целом повторяет основные положения, изложенные в соответствующих главах диссертации с элементами обсуждения полученных результатов.

Выводы и практические рекомендации изложены в соответствии с фактическими данными.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты выполненной работы актуальны, обладают научной и практической новизной. Необходимо внедрение полученных знаний в практическое здравоохранение. Представляется целесообразным использование во фтизиатрических учреждениях, разработанных подходов комплексного лечения с включением новых противотуберкулезных препаратов Трр и Вq с учетом наличия сопутствующей патологии для составления схем лечения больных с МЛУ и ШЛУ возбудителя, выбора наиболее показанного препарата

и метода патогенетического лечения у больных с ШЛУ возбудителя для повышения эффективности лечения.

Полученные данные об эффективности и безопасности разработанного метода адаптивной иммунотерапии с применением аутологичной композиции адаптированных зрелых дендритных клеток, активированных специфическими туберкулезными антигенами (ESAT и SFP-10), для лечения больных туберкулезом с ШЛУ МБТ требуют дальнейшего изучения в рамках клинических исследований с обязательным определением уровня иммуноглобулинов (IgG3, IgG1+IgG3), стимулированных специфическими антигенами ESAT и SFP-10, в течение проводимого курса терапии для коррекции схемы лечения с учетом снижения активности туберкулезной инфекции.

Рекомендации по использованию материалов диссертационной работы в учебных целях

Материалы диссертации рекомендуется использовать в учебном процессе при преподавании фтизиатрии студентам медицинских ВУЗов, клиническим ординаторам и слушателям курсов переподготовки и повышения квалификации врачей-фтизиатров. Полезными для практикующих врачей окажутся сведения о необходимости выбора препаратов в схемах терапии в зависимости от коморбидного статуса, о месте метода адаптивной иммунотерапии в лечении больных с ШЛУ возбудителя.

Автореферат изложен на 24 страницах. Имеет классическую структуру, в него вошли основные результаты исследования и выводы автора. Автореферат в целом, отражает содержание работы.

По теме диссертации автором опубликовано 10 печатных работ, из них 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ для представления результатов исследований на соискание ученой степени кандидата наук.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Назаренко М.М. нет. Однако, обращает внимание, что выводы не подкреплены цифровыми данными, подтверждающими значимость полученных результатов. Имеются

небольшие замечания стилистического характера и опечатки, которые не влияют на общую положительную оценку выполненной диссертационной работы.

Заключение

Диссертационная работа Назаренко Михаила Михайловича на тему **«Возможности оптимизации терапии туберкулеза со множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя»**, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой в результате выполненных автором исследований содержится решение важной и актуальной научной задачи - повышение эффективности лечения больных туберкулезом легких со множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя путем оптимизации проводимой терапии с учетом коморбидного статуса и применения адаптивной индивидуальной иммунотерапии, что имеет важное научно-практическое значение для медицинской науки и фтизиатрии в частности.

По своей актуальности, практической значимости, новизне полученных результатов, объему и репрезентативности материала представленная работа соответствует требованиям п. 9, 10 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями в редакции постановления Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия.

Диссертация и отзыв на диссертацию Назаренко Михаила Михайловича на тему **«Возможности оптимизации терапии туберкулеза со множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя»**, представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия, обсужден и утвержден на заседании отдела фтизиатрии Ученого совета Федерального государственного бюджетного

научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», протокол № 8 от «28» июня 2022 года.

Заместитель директора
по научной и лечебной работе
Федерального государственного научного
учреждения
«Центральный научно-исследовательский
институт туберкулеза»,
д.м.н.

Комиссарова Оксана Геннадьевна

08.07.2022

Почтовый адрес: 107564 г.Москва, Яузская аллея, д.2.

Тел: +7 (499) 169-99-92

E-mail: snit@ctri.ru

Подпись заместителя директора по научной и лечебной работе, доктора медицинских наук Оксаны Геннадьевны Комиссаровой заверяю

Ученый Секретарь Ученого Совета
ФГБНУ «Центральный научно-
исследовательский институт туберкулеза»
кандидат психологических наук

08 июля 2022г.

Золотова Н.В.