

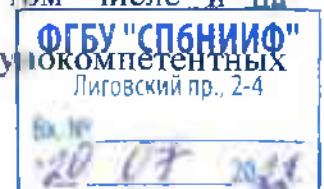
## О Т З Ы В

**официального оппонента доктора медицинских наук Мишина Владимира Юрьевича на диссертационную работу Назаренко Михаила Михайловича на тему «Возможности оптимизации терапии туберкулеза со множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. – фтизиатрия**

### **Актуальность темы диссертационной работы.**

Несмотря на снижение заболеваемости туберкулезом во многих странах мира, в том числе и в Российской Федерации, отмечается рост доли больных со множественной (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) возбудителя.

Внедрение в последние годы в практику отечественной фтизиатрии таких новых противотуберкулезных препаратов, как тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат (Трр) и бедаквилин (Вq) позволило достигнуть некоторого повышения результатов лечения у больных с МЛУ и ШЛУ по окончании интенсивной фазы лечения, что, однако, недостаточно для показателей, регламентированных ВОЗ. Наличие коморбидности, развитие большого числа нежелательных побочных реакций у больных с МЛУ и ШЛУ туберкулезом и соответственно невозможность составить эффективную схему противотуберкулезной химиотерапии (ПТХТ) с применением новых препаратов способствуют хронизации туберкулеза, а также увеличению смертности. Таким образом, изучение коморбидного статуса больных для оптимизации схем ПТХТ с включением новых противотуберкулезных препаратов имеет важное научное и практическое значение, что делает исследование Назаренко М.М. актуальным и своевременным. Повышение эффективности лечения у самой сложной категории больных с ШЛУ МБТ требует поисков новых методов терапии, основанных в том числе и на коррекции неадекватного антигенспецифического ответа иммунокомпетентных



T-клеток, связанных с дисфункцией антиген презентирующих дендритных клеток, что ограничивает способность к индукции адекватного иммунного ответа.

Исследованный в диссертационной работе Назаренко М. метод адоптивной иммунотерапии, основанный на применении дендритоклеточной вакцины, показал ее эффективность и безопасность у больных с ШЛУ МБТ. Дополнительно у вышеуказанной группы больных были изучены уровни специфических иммунных комплексов (ИК) и изотипов иммуноглобулинов класса G (стимулированных специфическими антигенами ESAT и SFP-10), которые коррелировали с активностью туберкулезной инфекции.

Целью исследования являлось повышение эффективности лечения больных туберкулезом легких со МЛУ и ШЛУ возбудителя путем оптимизации проводимой терапии с учетом коморбидного статуса и применения адоптивной индивидуальной иммунотерапии.

Согласно цели диссертационной работы автором были сформулированы четыре задачи, соответствующие цели исследования, которые раскрыты в разделах диссертации. Решение поставленных задач позволило внести вклад в повышение эффективности лечения больных с МЛУ и ШЛУ туберкулезом путем оптимизации схем лечения с применением Трр и Вq, а также для лечения больных с ШЛУ МБТ с определением уровня ИК и специфических иммуноглобулинов рекомендовать метод адоптивной иммунотерапии, основанный на применении дендритоклеточной вакцины.

#### **Оценка новизны, достоверность и ценность полученных автором результатов.**

Диссертационное исследование Назаренко М.М. обладает научной новизной и позволяет оптимизировать назначение Трр и Вq в схемах лечения у больных с МЛУ и ШЛУ туберкулезом с учетом коморбидного статуса, применять метод адоптивной иммунотерапии у больных с ШЛУ МБТ для повышения эффективности лечения с определением уровня специфических ИК

и изотипов иммуноглобулинов, который коррелирует с активностью туберкулезной инфекции.

Автором установлено, что для повышения эффективности терапии перед включением в схемы лечения Трр у больных туберкулезом с ШЛУ возбудителя необходимо проведение диагностики заболеваний желудочно-кишечного тракта и хронических заболеваний печени. Для повышения эффективности лечения самой тяжелой группы больных с ШЛУ возбудителя автором впервые определены показания, разработан и апробирован метод адаптивной иммунотерапии вакциной на основе дендритных клеток, являющийся эффективным дополнительным методом лечения, позволяющим на фоне продолжающейся противотуберкулезной химиотерапии повысить эффективность лечения по окончании курса терапии. Изучение уровня специфических ИК и иммуноглобулинов, стимулированных специфическими антигенами ESAT и SFP-10 у вышеуказанной группы больных, послужило иммунологическим критерием эффективности проводимой иммунотерапии в дополнении к рутинным методам обследования.

Теоретическая и практическая значимость работы заключается в предложенном Михаилом Михайловичем алгоритме включения в схемы лечения Трр и Вq у больных с МЛУ и ШЛУ возбудителя с учетом тяжести коморбидного статуса, необходимости диагностирования заболеваний желудочно-кишечного тракта и хронических заболеваний печени до составления схемы лечения, а также с учетом разработки и определения показаний для применения адаптивной индивидуальной иммунотерапии с применением композиции аутологичных адаптированных дендритных клеток, изучения иммунологических критериев вышеуказанного метода.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций.**

Обоснованность и объективность научных положений и рекомендаций, сформулированных в диссертационном исследовании, определяется

использованием современных методологических подходов для решения поставленных задач.

Полученные в работе результаты основаны на репрезентативном клиническом материале исследования, которое включало 303 больных с активным туберкулезом органов дыхания с МЛУ и ШЛУ возбудителя, находившихся на лечении в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, в Санкт-Петербургском государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Пушкинский противотуберкулёзный диспансер», в Санкт-Петербургском государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Туберкулезная больница №2», что позволяет считать данные репрезентативными и достоверными.

Все полученные данные автором систематизированы, проанализированы и представлены в виде таблиц, рисунков и клинических примеров. Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций базируется на поставленной цели и задачах исследования с использованием принципов доказательной медицины, современных методов статистической обработки и результатов наблюдений после завершения основного курса лечения. Объем клинических наблюдений и полнота проведенных исследований являются достаточными для получения достоверных и значимых результатов.

Положения, выносимые на защиту, результаты и выводы являются научно обоснованными, логично следуют из материалов диссертации, основаны на прочной доказательной базе. Достоверность полученных результатов обеспечена адекватным объемом фактического материала, детальным статистическим анализом. По мере представления материала исследования автором излагаются научно обоснованные обобщения, доказываются выдвинутые научные гипотезы.

Вышеизложенное позволяет заключить, что положения работы полностью обоснованы и достоверность результатов не вызывает сомнения.

Основные положения диссертации представлены на 9 научно-практических конференциях различного уровня и конгрессах.

Результаты диссертационного исследования внедрены в практику отделения для лечения больных туберкулезом со множественной и широкой лекарственной устойчивостью СПб ГБУЗ «Городская туберкулезная больница №2», отделения терапии туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя СПб ГБУЗ «Пушкинский противотуберкулезный диспансер», СПб ГБУЗ «Межрайонный Петроградско-Приморский противотуберкулезный диспансер № 3», также материалы исследования включены в лекционный курс кафедры ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России и учебного отдела ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России.

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 6 в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации основных положений диссертаций на соискание ученых степеней. Также получено решение (от 01.04.2020) о выдаче патента на изобретение «Способ лечения туберкулеза легких с лекарственной устойчивостью возбудителя и неэффективным курсом полихимиотерапии с применением аутологичной композиции на основе дендритных клеток» (заявка №2020136808 от 09.11.20).

#### **Личный вклад автора.**

Автором изучены научные публикации по теме исследования, разработан его дизайн, проведен сбор материала исследования, выполнен сравнительный анализ, обобщены полученные данные и научно обоснованы выводы, которые отражены в диссертации и автореферате.

#### **Общая характеристика работы, ее содержание и завершенность.**

Диссертация Назаренко М.М. построена по традиционному плану, изложена на 151 странице, 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 и описание четырех клинических примеров.

В главе «Обзор литературы» автор проанализировал опубликованные в исследованиях данные об эффективности лечения больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя с включением в схемы терапии Trp и Vq, обозначил проблему коморбидности, развития нежелательных побочных явлений на фоне терапии. Диссертантом приведены данные о нарушении адаптивного Т клеточного иммунного ответа у больных туберкулезом легких, приведено обоснование теоретических предпосылок для развития нового направления в лечении туберкулеза легких с МЛУ/ШЛУ возбудителя путем коррекции вторичных иммунодефицитных состояний воздействием на иммунную систему, в частности на Т-регуляторные и дендритные клетки.

В главе «Материалы и методы» автором представлена характеристика клинических наблюдений и методов исследования, проведенных в период с 2016 по 2019 гг. В исследование были включены 303 пациента с туберкулезом легких со множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, получавших лечение в противотуберкулезных учреждениях Санкт-Петербурга, также представлены сведения о методах статистического анализа, которые были применены для получения результатов исследования.

В третьей главе «Оценка эффективности лечения больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивости возбудителя с применением новых противотуберкулезных препаратов и различным коморбидным статусом» собственных исследований автором проведен анализ результатов лечения больных туберкулезом с МЛУ и ШЛУ возбудителя без включения и при включении в схемы терапии Trp и Vq, также проводился анализ коморбидной патологии, а далее было проведено

сопоставление результатов лечения на всех этапах наблюдения. Все больные были разделены на группы по спектру лекарственной устойчивости, группа I - больные с МЛУ МБТ (n = 153), группа II - больные с ШЛУ МБТ (n = 150), с определением в периоды 2-4, 6-8, 12-14 и 18-24 месяца, а также через месяц после окончания терапии эффективности лечения по данным клинического, лучевого и бактериологического исследований и определением балльной оценки коморбидности с применением индекса Чарлсона, учитывающего тяжесть сопутствующей патологии и возраст. Проведенный анализ показал, что эффективность лечения чаще всего наблюдалась в группе больных с МЛУ МБТ, при этом коморбидный статус не оказывал влияние на эффективность лечения. При этом в группе с ШЛУ МБТ тяжесть коморбидного статуса оказывала достоверное влияние на низкую эффективность лечения. Далее больные с МЛУ МБТ были разделены на подгруппы: Ia - больные с МЛУ, получавшие ПТХТ без включения Трри Вq (n=94), Ib- больные с МЛУ, получавшие ПТХТ с включением Трр (n=37), и Ic- больные с МЛУ, получавшие ПТХТ с включением Вq (n=22). Больные второй группы с ШЛУ МБТ были разделены на подгруппы соответственно: IIa- 80 больных с ШЛУ, получавших ПТХТ без включения Трр и Вq, IIб- 47 больных, получавших ПТХТ с включением Трр, IIс- 23 больных, получавших ПТХТ с включением Вq. Проведенный анализ показал, что включение в схемы лечения больных с МЛУ Трр позволяет добиться эффективности лечения в 89,2%, Вq - в 90,9%, а в контрольной группе вышеуказанный показатель составил 52,1%, при этом в группе больных с ШЛУ МБТ показатель эффективности составил 57,4% при включении в схемы лечения Трр и 60,8% при применении Вq, а эффективность лечения без применения вышеуказанных препаратов составила 25%. Далее автором был проанализирован применением индекса Чарлсона коморбидный статус больных в подгруппах в зависимости от включения либо невключения в схемы терапии Трр и Вq, где были получены результаты, доказывающие, что тяжесть коморбидного статуса у больных с МЛУ не оказывает влияние на эффективность лечения, а у больных с ШЛУ тяжелый коморбидный статус

оказывает влияние на эффективность терапии. Автором был изучен спектр коморбидной патологии у больных с ШЛУ с неэффективным лечением и было установлено, что патология печени (хронические вирусные гепатиты В и С) и желудочно-кишечного тракта отмечалась во всех подгруппах (в 88,9% в подгруппе с применением Трр и в 72,7% в подгруппе без включения Трр и Вq) и оказывала влияние на эффективность лечения.

**В четвертой главе «Разработка и применение метода адаптивной индивидуальной иммунотерапии с применением аутологичной композиции адаптированных зрелых дендритных клеток у больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя»** автором описаны этапы создания и результаты применения метода адаптивной иммунотерапии на основе композиции аутологичных зрелых дендритных клеток, активированных специфическими туберкулезными антигенами ESAT и SFP 10, для лечения больных туберкулезом с отсутствием эффекта на фоне противотуберкулезной терапии. Больными отмечалась хорошая переносимость адаптивной иммунотерапии, общая нежелательная реакция отмечалась у одного больного, местные изменения в зоне внутрикожного введения суспензии отмечались у пяти больных и не требовали ни прекращения введения вакцины, ни назначения терапии сопровождения. Автором доказано, что на контрольном этапе обследования к шести месяцам у больных, получавших адаптивную иммунотерапию, в 64% случаев происходила конверсия мазка мокроты по сравнению с группой сравнения, где вышеуказанный показатель к шестому месяцу лечения не превышал 30%, также отмечались положительная рентгенологическая динамика, улучшение общего самочувствия и набор веса. В дополнение к оценке клинико-рентгенологической картины, к данным бактериологических методов обследования автором были изучены уровни специфических иммунных комплексов и изотипов иммуноглобулинов до начала адаптивной иммунотерапии и на всех этапах лечения. Автором доказано, что снижение уровня иммуноглобулинов IgG3 и IgG1+ IgG3 коррелирует с общей эффективностью лечения больных, получавших



адоптивную иммунотерапию, что является дополнительным критерием контроля эффективности метода.

На основании полученных данных автором разработан алгоритм с дифференцированным подходом к назначению Трр и Вq у больных с МЛУ и ШЛУ возбудителя, предписывающий до формирования схемы терапии обследование больных для исключения патологии печени и желудочно-кишечного тракта, расчет индекса Чарлсона, определение показаний для применения адоптивной иммунотерапии у больных с ШЛУ возбудителя для повышения эффективности лечения. Глава иллюстрирована 2 клиническими примерами.

В главе «**Заключение**» автором полностью отражены все разделы диссертационного исследования с указанием наиболее важных данных, полученных в процессе работы. Выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам диссертации.

Принципиальных замечаний по диссертации Назаренко М.М. нет.

Автореферат соответствует тексту диссертации, отражает основные положения диссертационной работы, соответствует требованиям ВАК РФ.

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.26. фтизиатрия и области исследования: пункты 2 и 3.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертация 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 проведенных автором исследований содержится решение научной задачи – повышения эффективности лечения больных туберкулезом легких со множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя путем оптимизации проводимой терапии с учетом коморбидного статуса и

применения адоптивной индивидуальной иммунотерапии, что имеет важное значение для практической фтизиатрии.

По актуальности, научной новизне, практической значимости, объему клинических исследований, научно-методическому уровню, а также по структуре и объему диссертация Назаренко Михаила Михайловича на тему «Возможности оптимизации терапии туберкулеза со множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, соответствует требованиям п. 9, 10 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. №842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016г. №335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия.

#### **Официальный оппонент:**

заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии  
федерального государственного бюджетного образовательного  
учреждение высшего образования «Московский государственный  
медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
доктор медицинских наук (3.1.26. Фтизиатрия),  
профессор

Владимир Юрьевич Мишин

Почтовый адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1, тел (499) 181-4275, e-mail: mishin.vy@mail.ru, ФБГОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

21 июня 2022 года

Подпись д.м.н., профессора Мишина В.Ю. «ЗАВЕРЯЮ»  
Ученый секретарь Ученого Совета МГМСУ им. А.И.Евдокимова,  
доктор медицинских наук, профессор



Васюк Ю.А.