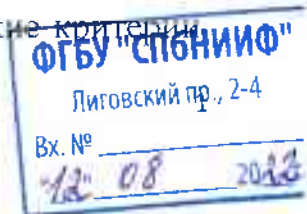


ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук Мордык Анны Владимировны 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 диссертационного исследования

Одной из приоритетных задач современной отечественной фтизиатрии является повышение эффективности лечения больных со множественной (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) возбудителя с достижением целевых показателей ВОЗ. Практика показывает, что, помимо внедрения в схемы терапии новых, высокоэффективных противотуберкулезных препаратов, для решения задачи повышения результативности лечения необходимо изучение факторов, влияющих на эффективность терапии. В современные отечественные схемы лечения туберкулеза с МЛУ и ШЛУ возбудителя включены такие препараты, как тиюреидоиминомстилпиридиния перхлорат (Tpp) и бедаквилин (Bq), которые позволили повысить общую эффективность лечения по окончании основной фазы, однако коморбидность, наблюдаемые нежелательные побочные явления, вызванные вышеуказанными препаратами, не позволили у части больных провести эффективное лечение, что делает работу Назаренко М.М. по поиску причин неэффективного лечения актуальной и своевременной. Полученные в диссертационном исследовании результаты в совокупности с данными о формировании лекарственной устойчивости к недавно внедренным в практику препаратам диктуют необходимость поиска новых методов лечения, к которым относится коррекция иммунитета у больных с МЛУ и ШЛУ возбудителя при прогрессирующем течении туберкулеза. Дисрегуляция иммунного ответа у больных туберкулезом с МЛУ и ШЛУ возбудителя, особенно при прогрессировании заболевания, обусловлена нарушениями индуктивной фазы иммунного ответа на стадии презентации антигена. Разработанный Назаренко М.М. метод адоптивной иммунотерапии, а также иммунологические критерии



его эффективности, который направлен на нормализацию вышеуказанных нарушений иммунного ответа, способствует регрессии туберкулезного процесса, ускоряет исчезновение интоксикационного синдрома, минимизирует инфильтративные изменения, что приводит к закрытию полостей распада легочной ткани, и это позволяет рекомендовать его для лечения больных туберкулезом и обуславливает актуальность проведенного исследования.

Оценка новизны, достоверность и ценность полученных автором результатов

Диссертационная работа Назаренко М.М. обладает несомненной научной новизной, так как в ней доказана необходимость учета фактора коморбидности перед составлением схем противотуберкулезной химиотерапии с включением как Трр, так и Вq у больных с МЛУ и ШЛУ возбудителя. Для лечения больных с ШЛУ возбудителя разработан и применен метод адаптивной иммунотерапии, исследованы уровни специфических иммуноглобулинов как маркеров специфического воспаления.

В работе Назаренко М.М. доказано, что повышение эффективности лечения больных туберкулезом с МЛУ и ШЛУ возбудителя возможно при назначении в схемах лечения Трр с обязательной предварительной оценкой коморбидного статуса, выявлением патологии печени и желудочно-кишечного тракта. С целью повышения эффективности лечения больных туберкулезом с ШЛУ возбудителя в диссертационном исследовании при условии прогрессирования туберкулеза применен метод адаптивной иммунотерапии дендритоклеточной вакциной, проведено изучение его безопасности, эффективности по окончании курса лечения. Автором предложена методика иммунологического контроля эффективности проводимой иммунотерапии путем исследования в периферической крови больных уровня иммунных комплексов и иммуноглобулинов, стимулированных специфическими антигенами ESAT и SFP-10.

Разработанный в диссертации Назаренко М.М дифференцированный подход в назначении Трр и Вq у больных как с МЛУ, так и ШЛУ возбудителя с учетом необходимости диагностики на предварительном этапе перед составлением индивидуальной схемы противотуберкулезной химиотерапии заболеваний желудочно-кишечного тракта и печени, а также метод адаптивной иммунотерапии имеют важную теоретическую и практическую значимость.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Обоснованность и достоверность выдвинутых Назаренко М.М. научных положений и полученных результатов обеспечиваются значительной теоретико-методологической базой исследования, выбором методов, адекватных поставленным цели и задачам, глубоким теоретическим анализом положений ведущих исследователей данной проблемы, репрезентативностью выборок, корректностью обработки полученных результатов и их статистической значимостью.

Целью диссертации Назаренко М.М. являлось повышение эффективности лечения больных туберкулезом легких с МЛУ и ШЛУ возбудителя путем оптимизации проводимой терапии с учетом коморбидного статуса и применения адаптивной индивидуальной иммунотерапии. В соответствии с целью были поставлены и успешно решены 4 задачи по изучению эффективности лечения по окончании курса терапии у больных с МЛУ и ШЛУ МБТ в зависимости от включения в схемы противотуберкулезной химиотерапии Трр и Вq, изучалась коморбидность, ее влияние на лечение, был разработан и метод адаптивной иммунотерапии, а также изучены/сформулированы иммунологические критерии активности специфического воспаления по ее окончании.

Выводы автор исследования основывал на репрезентативных данных, полученных на основании современных методов лучевого, бактериологического, рентгенологического обследований, клинического наблюдения, использования оригинальных методик определения специфических иммунных комплексов у больных, получавших адаптивную иммунотерапию. В диссертационное исследование были включены 303 больных активным туберкулезом легких с доказанной МЛУ либо ШЛУ возбудителя.

На основании полученных после анализа и статистической обработки данных автором сделано 4 вывода, которые отражают основные результаты диссертации. Таким образом, объем и современные методы исследования в полной степени достаточны для обоснования научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации Назаренко М.М, которые решают поставленные задачи и логично вытекают из полученных результатов.

Диссертационное исследование Назаренко М.М. выполнено на данных, полученных при изучении репрезентативного клинического материала. В работу были включены данные обследования 303 больных с активным туберкулезом легких с установленной МЛУ и ШЛУ возбудителя, находившихся на стационарном лечении в федеральном государственном бюджетном учреждении «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербургском государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Туберкулезная больница №2», Санкт-Петербургском государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Пушкинский противотуберкулезный диспансер».

Диссертация иллюстрирована таблицами, рисунками, в достаточном количестве приведены клинические примеры. Научные положения, выводы и практические рекомендации диссертационной работы обоснованы, имеют научное и практическое значение. Обоснованность их подтверждается использованием большого количества клинического материала для исследования с длительным наблюдением больных до окончания курса лечения и дальнейшего диспансерного наблюдения.

Положения, сформулированные в диссертации Назаренко М.М., а также результаты и выводы логично сформулированы и основаны на современных методах статистического анализа, большом объеме фактического материала, обобщения и научные гипотезы тщательно обоснованы и понятно сформулированы.

Таким образом, достоверность полученных в диссертационном исследовании результатов несомненна, отмечается логичность и последовательность решения поставленных задач.

Диссертационное исследование было представлено на 9 научно-практических конференциях различного уровня и конгрессах, включая мероприятия международного уровня.

Полученные результаты 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». Материалы исследования включены в лекционный курс кафедры ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.И. Павлова» Минздрава России и учебного отдела ФГБУ «СНБ 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. 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

Автор самостоятельно участвовал в определении цели работы и постановке задач исследования, изучал и обобщал научную литературу по теме диссертации, разработал дизайн и провел набор материала для исследования, получил и проанализировал полученные результаты, которые легли в основу выводов в работе.

Общая характеристика работы, ее содержание и завершенность

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, также представлены четыре клинических примера.

Обзор литературы представлен анализом проблемы недостаточной эффективности лечения больных туберкулезом легких с МЛУ и ПЛУ возбудителя даже при включении в схемы лечения новых эффективных препаратов Трр и Вq. Среди причин низкой эффективности выделяются коморбидные состояния и новый спектр нежелательных побочных реакций, значительно усложняющие лечение больных. Автором проведен анализ

иммунологических аспектов туберкулезного воспаления, уточнена проблематика первичного адаптивного Т-клеточного ответа, логично изложены возможности коррекции иммунодефицитных состояний, лабораторной диагностики, особенно у длительно страдающих туберкулезом больных с ШЛУ возбудителя.

В главе «**Материалы и методы**» диссертантом описаны клинические наблюдения и методы исследования, проведенные 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 как в стационарных, так и в амбулаторных условиях в противотуберкулезных учреждениях г. Санкт-Петербурга, также описаны методы статистического анализа, используемые для получения результатов исследования.

В третьей главе собственных исследований «**Оценка эффективности лечения больных туберкулезом со множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя с применением новых противотуберкулезных препаратов и с различным коморбидным статусом**» для решения поставленных в диссертационном исследовании задач согласно дизайну работы был проведен анализ эффективности лечения больных с ЛУ возбудителя по окончании курса лечения, в периоде наблюдения, а также изучены исходы туберкулеза. Оценка эффективности лечения проводилась по общепринятым критериям, для оценки коморбидности автором был применен индекс Чарлсона. Больные были разделены по спектру лекарственной чувствительности на группу с МЛУ и группу с ШЛУ возбудителя, 153 и 150 больных соответственно. На первом этапе, анализируя полученные данные, автор пришел к выводу, что эффективность лечения больных с МЛУ возбудителя достоверно выше, чем у больных с ШЛУ возбудителя, при этом только в группе больных с ШЛУ возбудителя было выявлено достоверное влияние коморбидного статуса на эффективность лечения. Далее автором проведено сравнение эффективности лечения больных как с МЛУ, так и с ШЛУ возбудителя в зависимости от включения либо невключения в схемы лечения Трр или Вq, для чего больные были разделены на группы с анализом эффективности и исходов болезни по точкам контроля согласно дизайну исследования. Анализ полученных данных показал, что

включение в схемы лечения у больных с МЛУ возбудителя Трр позволяет добиться эффективности лечения в 89.2%, а при применении Вq – в 90% случаев, при этом показатель эффективности в контрольной группе составил 57,4%, в группе при ШЛУ возбудителя при применении вышеуказанных препаратов эффективность составила 57,4% и 60,8% соответственно, а в контрольной группе не превышала 25%. При изучении коморбидного статуса автором было установлено, что только у больных с ШЛУ возбудителя отмечалось достоверное влияние высокого индекса Чарлсона на низкую эффективность лечения, а в структуре заболеваемости преобладали вирусные гепатиты В и С, а также болезни желудочно-кишечного тракта.

В четвертой главе **«Разработка и применение метода адоптивной индивидуальной иммунотерапии с применением аутологичной композиции адоптированных зрелых дендритных клеток у больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя»** в соответствии с целями и задачами диссертационного исследования автором описано получение и результаты применения при неэффективном курсе лечения адоптивной иммунотерапии вакциной на основе дендритных клеток у больных с ШЛУ МБТ. Для оценки эффективности вышеуказанного метода, помимо предложенных в диссертации методов обследования, у данной группы больных также применялся анализ уровня специфических иммуноглобулинов IgG3 и IgG1+ IgG3, снижение уровня которых соответствовало эффективному лечению. Метод адоптивной иммунотерапии показал себя эффективным и безопасным, в 64% случаев отмечалось прекращение бактериовыделения, а в группе сравнения вышеуказанный показатель не превышал 30%, больные отмечали значительное улучшение общего самочувствия, набор веса, наблюдалась положительная рентгенологическая динамика.

Таким образом, на основании полученных данных автором был сформулирован оригинальный подход для выбора той или иной тактики ведения больных с МЛУ и ШЛУ возбудителя, при котором включение либо невключение в схемы терапии Трр или Вq, а также применение адоптивной иммунотерапии у больных с ШЛУ возбудителя должно основываться на расчете индекса Чарлсона, комплексном обследовании больного для диагностики патологии печени и желудочно-кишечного тракта. Глава иллюстрирована 2 клиническими примерами.

В главе «**Заключение**» полно отражены все разделы диссертационного исследования с акцентом на наиболее важных данных, способствовавших решению поставленных в диссертации задач. Выводы и практические рекомендации полностью соответствуют целям и задачам диссертации.

Принципиальных замечаний по диссертации Назаренко М.М. нет. Однако возникли вопросы к диссертанту:

- Насколько обоснованным будет являться включение в схемы лечения пациентов с МЛУ- и ШЛУ-туберкулезом одновременно бедаквилина и тиюреидоиминометилпиридиния перхлората?

- Необходимо ли дожидаться неэффективности курса химиотерапии при ШЛУ-туберкулезе для использования разработанного и апробированного в Вашем исследовании метода адаптивной химиотерапии? Можно ли использовать данный метод на фоне проводимой химиотерапии МЛУ- и ШЛУ-туберкулеза?

Вопросы носят дискуссионный характер и не умаляют ценности рассматриваемой работы.

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

Диссертационное исследование Назаренко Михаила Михайловича на тему «Возможности оптимизации терапии туберкулеза со множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена важная научно-практическая задача – 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 научное и практическое значение для 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 11.09.2021 г. № 1539), предъявляемых к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой фтизиатрии,
пульмонологии и инфекционных болезней
ФГБОУ ВО «Омский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук (3.1.26. Фтизиатрия),
профессор
почтовый адрес: 644099, г. Омск, ул. Ленина, д.
12, ФГБОУ ВО «ОмГМУ» Минздрава России,
кафедра фтизиатрии, пульмонологии и
инфекционных болезней
телефон: +7 (3812) 95408-34
e-mail: amordik@mail.ru

Анна Владимировна

Мордык



Дата: «05» 07 2022 г.