

ОТЗЫВ

Официального оппонента доктора медицинских наук, доцента
Комиссаровой Оксаны Геннадьевны на диссертацию Химовой Елены
Сергеевны на тему: «Эффективность и безопасность лечения туберкулеза с
множественной и пре-широкой лекарственной устойчивостью новыми и
перепрофилированными препаратами», представленную на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук по специальности
3.1.26. Фтизиатрия

АКТУАЛЬНОСТЬ

Несмотря на определенные положительные успехи в борьбе с туберкулезом эпидемическая ситуация в мире и Российской Федерации продолжает оставаться напряженной. Одной из основных причин сложной ситуации является сохранение высокой доли больных туберкулезом со множественной (МЛУ) и широкой (ШЛУ) лекарственной устойчивостью возбудителя. По данным Глобального отчета Всемирной организации здравоохранения Россия продолжает оставаться в списке стран с высоким бременем МЛУ туберкулеза. Другая, не менее важная причина сохраняющейся напряженной ситуации по туберкулезу является низкая эффективность лечения данной категории пациентов, которая обусловлена множеством факторов. Это и невозможность развернуть полноценный режим химиотерапии из-за наличия сопутствующей патологии, и нежелательные побочные реакции на противотуберкулезные препараты, и отсутствие приверженности пациентов, что ведет к отрывам от лечения. Проблема низкой эффективности лечения туберкулезом особо подчеркнута в глобальном отчете Всемирной организации здравоохранения 2024 года, где показано, что, до настоящего момента не удастся достичь целевых показателей успешности терапии, особенно у больных множественно-лекарственно устойчивым туберкулезом. Благодаря появлению новых высокоэффективных противотуберкулезных препаратов данная проблема стала приобретать положительный вектор. Чаще всего пациентам с МЛУ и ШЛУ микобактерии туберкулеза (МБТ) назначаются длительные
этиотропной терапии, требующие значительных ресурсов здравоохранения.



Кроме того, лечение туберкулеза у лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, вирусным гепатитом С, сахарным диабетом и иными социально-значимыми заболеваниями тесно связано с высоким риском нежелательных побочных реакций на фоне длительной терапии, отрывов от лечения, и, как результат, неблагоприятного исхода лечения в целом. В мире проведен ряд операционных исследований по изучению эффективности укороченных режимов химиотерапии при лечении больных МЛУ/ШЛУ туберкулезом, которые показали хорошую эффективность, однако имели ограничения как по общему количеству пациентов, так и по распространенности туберкулезных изменений. Кроме того, спектр лекарственной устойчивости, очевидно, в Российской Федерации значительно шире, чем у пациентов, включенных в проведенные исследования.

Диссертационное исследование соискателя Химовой Е.С. посвящено вопросам изучения эффективности и безопасности укороченных безынъекционных режимов химиотерапии МЛУ и пре-ШЛУ-ТБ в двух регионах России с включением новых и перепрофилированных препаратов, которые могут повысить приверженность пациентов к лечению, снизить токсичность терапии, повысить долю излеченных больных, включая и пациентов с коморбидной патологией. Таким образом, диссертационная работа особенно актуальна в современных условиях.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Научная новизна диссертационной работы заключается в разработке научно-обоснованных подходов к повышению эффективности и безопасности лечения больных МЛУ и пре-ШЛУ туберкулезом на территориях Архангельской и Владимирской областей. По результатам сравнительного когортного анализа обосновано применение режима с применением бедаквилина, линезолида, клофазимина и деламамидом длительностью 12 для пациентов с пре-ШЛУ МБТ. Впервые для российской когорты пациентов изучена эффективность пероральных 4-компонентных 9-

месячных режимов лечения МЛУ и пре-ШЛУ туберкулеза и выполнен анализ возникающих нежелательных явлений при использовании комбинации новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов бедаквилина + линезолида + клофазимина + деламанида/ левофлоксацина в составе укороченных режимов лечения МЛУ и пре-ШЛУ туберкулеза на основании предложенного соискателем графика активного мониторинга безопасности лечения.

Таким образом диссертационная работа содержит ряд принципиально новых научных результатов, полученных непосредственно автором.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

В диссертации Е.С. Химовой заложен большой научный и практический потенциал. Показана возможность эффективного применения укороченных полностью пероральных режимов химиотерапии с включением новых и перепрофилированных препаратов у пациентов с распространенными формами МЛУ и пре-ШЛУ туберкулеза. Эффективность применения 9-ти месячных режимов химиотерапии заключается в излечении 82% больных с 1,5%-ым риском развития ранних рецидивов, рассчитанным на момент окончания данного диссертационного исследования. Безусловно, требуется дальнейшее когортное исследование эффективности 9-ти месячных курсов лечения МЛУ и пре-ШЛУ-ТБ в сравнении с длительными режимами химиотерапии. Однако, полученные результаты уже демонстрируют достижение индикаторов эффективности, рекомендуемых Всемирной организацией здравоохранения.

Регистрация деламанида и клофазимина в России, а также возможность укорочения режимов лечения до 9 месяцев в рамках действующих клинических рекомендаций реализована в том числе и с использованием результатов лечения пациентов Архангельской и Владимирской областей.

Практический интерес представляет и дальнейшая перспектива

разработки данной темы в виде анализа отдаленных результатов лечения пациентов укороченными режимами химиотерапии с применением новых и перепрофилированных антибактериальных препаратов.

Выполненный в работе анализ нежелательных явлений при применении комбинации новых и перепрофилированных препаратов показал относительную безопасность применяемых режимов, в том числе для пациентов с сопутствующей патологией, и стал основой для создания алгоритмов активного мониторинга безопасности лечения данными препаратами.

Материалы диссертационного исследования применены в практической деятельности Архангельского клинического противотуберкулезного диспансера и Владимирского центра специализированной фтизиопульмонологической помощи, что подтверждено актами внедрения (от 07.06.2024, 01.07.2024), а также для обучения специалистов по программам обучения фтизиатрии (акт внедрения № 65/3143 от 02.09.2024, Северный государственный медицинский университет).

Таким образом, результаты исследования получены для двух субъектов России (Архангельская и Владимирская области), однако, могут быть адаптированы и применены и для других территорий Российской Федерации в практической и научно-образовательной деятельности для повышения эффективности и безопасности лечения больных МЛУ и пре-ШЛУ туберкулезом.

ОБОСНОВАННОСТЬ И ДОСТОВЕРНОСТЬ НАУЧНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ, ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ

В целом работа выполнена на достаточно высоком методическом уровне. Обоснованность приведенных автором научных положений, выводов и рекомендаций подтверждается научной методологией исследования, четким планированием и формулировкой цели и задач исследования,

последовательным выполнением работы с этапным комплексным анализом полученных данных. Достоверность полученных результатов подтверждается понятным дизайном исследования, достаточным количеством объектов клинического наблюдения: суммарно по двум этапам исследования 239 больных МЛУ и пре-ШЛУ-ТБ с 2010 по 2023 годы получали терапию новыми противотуберкулезными препаратами в укороченных схемах лечения. В рамках достижения поставленных цели и задач автор применил релевантные методы статистического анализа. Предварительно выполнен подробный анализ современной литературы по проблеме исследования, основанный на 210 публикациях, отечественных и преимущественно зарубежных авторов. Продемонстрирована возможность дальнейшей разработки темы исследования, в виде анализа отдаленных результатов лечения когорты проспективного этапа исследования укороченных режимов лечения и разработки мер по активному мониторингу побочных эффектов химиотерапии.

Основные результаты, положения и выводы широко апробированы на научно-практических мероприятиях международного и всероссийского уровней. Автором подготовлены и опубликованы 9 работ. 3 публикации представлены в научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ. Все публикации соответствуют теме диссертации и отражают ее основные результаты.

Таким образом внедрение основных положений и выводов научного исследования Е.С. Химовой могут быть рекомендованы для повышения эффективности и безопасности лечения больных МЛУ и пре-ШЛУ туберкулезом в профильных учреждениях здравоохранения.

СТРУКТУРА И ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ РАБОТЫ

Диссертация изложена в традиционном формате и включает введение, обзор литературы, 3 главы, заключение, выводы, практические рекомендации, оценку перспектив дальнейшей разработки темы, список

сокращений и условных обозначений, список литературы. Работа изложена на 169 страницах и дополнена наглядным материалом в виде 13 таблиц и 20 рисунков.

Во введении автором представлены актуальность исследования, его цель и соответствующие задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, положения, выносимые на защиту, внедрение основных положений диссертации в практическую деятельность.

Первая глава (обзор литературы) включает анализ современных публикаций по проблеме эффективности и безопасности новых и перепрофилированных препаратов в отношении лекарственно-устойчивого туберкулеза и применению укороченных режимов его лечения.

Вторая глава описывает материалы и методы, дизайн исследования эффективности 12-месячных режимов лечения больных пре-ШЛУ туберкулезом, 9-месячных безынъекционных режимов лечения больных МЛУ и пре-ШЛУ туберкулезом, и методологию оценки безопасности применяемых в исследовании новых и перепрофилированных препаратов.

Клинический материал этапов исследования, эпидемиологическая ситуация по туберкулезу на изучаемых территориях изложены в третьей главе, включающей и результаты проведенных исследований.

Для выполнения задач диссертации на первом этапе сформированы 2 группы сравнения больных МЛУ туберкулезом с устойчивостью к фторхинолонам: получавшим стандартный длительный курс химиотерапии ($n=196$) и получавшим новые противотуберкулезные препараты ($n=73$). Автором доказана репрезентативность сформированных групп для проведения соответствующего статистического анализа полученных результатов. Определено статистически и клинически значимое влияние новых и перепрофилированных препаратов на конверсию культуры и шанс эффективного исхода химиотерапии: при назначении комбинации бедаквилина + линезолида + клофазимина + деламанида увеличивается

вероятность излечения в 3,6 раза ($p < 0,001$), а вероятность наступления конверсии культуры увеличивается в 4 раза ($p < 0,05$). Автором также определены статистически значимые отличия по исходам лечения в группах сравнения, где особенно обращает на себя внимание доля пациентов с неэффективным курсом химиотерапии, которая составила 21,8% ($n=27$) для пациентов, получивших стандартный курс химиотерапии и 8,3% ($n=6$) для пациентов укороченных режимов лечения с новыми препаратами ($p < 0,05$). Данные результаты продемонстрированы автором за период с 2010 по 2021 годы для Архангельской области, где был реализован данный этап исследования.

Второй этап исследования реализован в Архангельской и Владимирской областях России на базе центров оказания помощи больным туберкулезом с 2021 по 2023 гг. Автором подробно представлено по каким критериям включения/исключения была сформирована когорта исследования, включающая 167 пациентов, 81% из которых составили пациенты с МЛУ туберкулезом и 19% - с пре-ШЛУ туберкулезом. Для данного этапа исследования сравнительный анализ стандартных и укороченных режимов лечения не выполнялся, но представлены исходы химиотерапии для изучаемой когорты, где обращает на себя внимание высокая доля пациентов, эффективно излеченных (82%, $n=137$), низкая доля пациентов, имеющих рецидив через 12 месяцев наблюдения (1,5%, $n=2$), и быстрая скорость негативации культуры. Следует отметить, что когорта включала в себя пациентов с различными клинико-рентгенологическими формами туберкулеза, а том числе в 74% случаев с наличием массивного бактериовыделения. Высокий уровень подтверждения диагноза МЛУ/пре-ШЛУ туберкулеза молекулярно-генетическими методами диагностики (98%, $n=164$), а также внедрение на территориях тестирования на лекарственную чувствительность к беквамину и линезолиду у данных пациентов повышает достоверность данного исследования.

Далее автором представлена описательная часть побочных реакций химиотерапии для новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов. Соискателем уделено большее внимание описанию результатов проспективного мониторинга безопасности 9-ти месячных режимов химиотерапии. Среди всех 493 зарегистрированных нежелательных явлений у пациентов чаще определялись гепатотоксическая реакция (26,6%), анемия (13,8%), удлинение QT (10,9%). Подробно изложены эпизоды возникших серьезных нежелательных явлений, что представляет высокий клинический интерес. Описаны такие серьезные нежелательные реакции, как неврит зрительного нерва, миелосупрессия, кардиотоксические, гепатотоксические, нефротоксические.

В заключении диссертации приведено обсуждение полученных в ходе исследования результатов. Выводы и практические рекомендации конкретны, четко сформулированы, соответствуют основному содержанию работы. Химовой Е.С. предложены перспективные направления дальнейших научных и клинических исследований, которые действительно актуальны для современной фтизиатрической науки в области изучения новых и перепрофилированных препаратов и укороченных режимов лечения в отношении их эффективности и безопасности.

Автореферат диссертации полностью отражает содержание работы.

ЗАМЕЧАНИЯ

Представленное исследование выполнено на высоком научно-методологическом уровне. Цель работы четко сформулирована и в ходе исследования реализована.

Принципиальных замечаний к работе нет. Однако, обращает на себя внимание, что расчет частоты различных нежелательных явлений проводился от общего числа возникших явлений, а не от числа пациентов, которым применялись укороченные режимы химиотерапии. Расчет от числа пациентов дал бы более качественную оценку частоты нежелательных побочных реакций в исследуемых группах пациентов.

В тексте диссертации имеются единичные ошибки и неточности, не влияющие на полученные результаты и общее положительное впечатление о работе.

Для публичного обсуждения могут представлять интерес ответы на следующие вопросы:

1. Какова была распространенность туберкулезного процесса у пациентов при изучении эффективности 12-ти и 9-ти месячных режимов химиотерапии?
2. При наличии распространенного туберкулеза органов дыхания или туберкулеза легких с внелегочными локализациями насколько эффективны укороченные режимы химиотерапии?
3. Проводилось ли хирургическое лечение пациентам в процессе исследования?
4. Анализировались ли Вами причины двух рецидивов, возникших у пациентов после излечения с применением укороченных курсов химиотерапии?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Химовой Е.С. «Эффективность и безопасность лечения туберкулеза с множественной и пре-широкой лекарственной устойчивостью новыми и перепрофилированными препаратами», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой автором предложено решение важной научной и практической задачи, направленной на повышение эффективности и безопасности лечения больных туберкулезом легких с множественной и пре-широкой лекарственной устойчивостью путем применения комбинации новых и перепрофилированных препаратов в рамках укороченных схем химиотерапии. Результаты работы имеют существенное значение для

фтизиатрии. Задачи и цель, поставленные в работе, полностью решены, основные результаты работы опубликованы в печати.

По своей актуальности, объёму проведённых исследований, степени обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, их достоверности и новизне диссертация полностью соответствует требованиям п.9 "Положения о порядке присуждения ученых степеней" от 24.09.2013г. № 842 (ред. от 25.01.2024 г. № 62), утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор Химова Елена Сергеевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия.

«24» марта 2025 года

Доктор медицинских наук,
доцент



Комиссарова Оксана Геннадьевна

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

телефон: +7 499 785-90-19

e-mail: oksana.komissarova.72@mail.ru

«24» марта 2025 года

Подпись заместителя директора по научной и лечебной работе
ФГБНУ «ЦНИИТ» г. Москва, доктора медицинских наук, доцента
О.Г. Комиссаровой удостоверяю.

Ученый секретарь

ФГБНУ «ЦНИИТ» г. Москва к.п.н.

Н.В. Золотова



Ознакомлена

02.04.2025

(Химова Елена Сергеевна)