

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Плехановой Марии Александровны 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 избранной темы.

Согласно глобальному отчету ВОЗ туберкулез остается ведущей инфекционной причиной смертности, вытеснив с этой позиции COVID-19 (ВОЗ, 2024).

Заболеваемость туберкулезом в Российской Федерации имеет устойчивую тенденцию к снижению. Общая заболеваемость туберкулезом в России в 2023 году составила 38 на 100 000 населения. В рамках глобальной стратегии «Ликвидировать туберкулез» с 2015 года заболеваемость туберкулезом в России сократилась на 43%, а число случаев смерти от туберкулеза - на 58%. Однако, проблема туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ) остается предметом повышенного внимания, как в России, так и во всем мире. Во многих странах пациенты с МЛУ-ТБ составляют более половины от всех вновь выявленных случаев туберкулеза. К 2024 году в Российской Федерации показатель заболеваемости МЛУ-ТБ также остается высоким и составляет 20 на 100 000 населения.

Лекарственная устойчивость является одним из основных препятствий для эффективных противотуберкулезных мероприятий. В настоящий момент эффективность лечения среди пациентов с МЛУ-ТБ остается недостаточной для достижения индикаторов глобальной стратегии борьбы с туберкулезом.



В России доля успешно излеченных случаев МЛУ-ТБ в 2023 году составила лишь 54%. Эпидемиологическая ситуация осложняется и распространением штаммов микобактерии с дополнительной устойчивостью к фторхинолонам (пре-широкая лекарственная устойчивость, пре-ШЛУ-ТБ). Показатель эффективности данной категории больных в России несколько повысился с 46% в 2022 году к 49% в 2023 году, но тем не менее формирование эффективных режимов химиотерапии для данной категории пациентов всё еще остается крайне затруднительным.

Ряд глобальных ориентиров и целей по сокращению бремени туберкулеза, намеченных на 2027 год немыслимы без внедрения новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов. С 2025 года Российская Федерация уже начала внедрять укороченные новые режимы лечения в рамках национальных клинических рекомендаций. Однако, требуется дальнейшее изучение новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов, также внедрение новых режимов лечения, что в будущем позволит ожидаемо повысить приверженность пациентов к лечению и улучшить показатель эффективности химиотерапии туберкулеза. В связи с вышеперечисленным, диссертационная работа Химовой Елена Сергеевны, посвященная изучению эффективности и безопасности лечения туберкулеза с множественной и пре-широкой лекарственной устойчивостью новыми и перепрофилированными препаратами, является актуальной и отвечает современным тенденциям.

Целью диссертационного исследования стала оценка эффективности и безопасности применения новых укороченных пероральных режимов лечения туберкулеза с множественной и пре-широкой лекарственной устойчивостью микобактерии.

Автором исследования определены **три основные задачи**, которые корректно сформулированы, соответствуют поставленной цели работы, и обладают высокой теоретической и практической значимостью.

Научная новизна исследования и полученных результатов отвечает

современным требованиям в развитии отечественной фтизиатрии. Впервые для российской когорты изучено применение 4-компонентной безынъекционной схемы лечения с включением комбинации новых и перепрофилированных препаратов: бедаквилин + деламаид + линезолид + клофазимин, продолжительностью 12 месяцев у больных пре-ШЛУ-ТБ. Установлена взаимосвязь между вероятностью наступления конверсии культуры и применением комбинации новых и перепрофилированных препаратов бедаквилин + деламаид + линезолид + клофазимин у пациентов с пре-ШЛУ-ТБ. А также установлена взаимосвязь между наступлением эффективного курса химиотерапии и применением комбинации бедаквилин + деламаид + линезолид + клофазимин у пациентов с пре-ШЛУ-ТБ.

В рамках диссертационной работы также изучена эффективность безынъекционных 4-компонентных режимов лечения продолжительностью 9 месяцев, как для больных МЛУ-ТБ (с применением комбинации левофлоксацин + бедаквилин + линезолид + клофазимин), так и для пре-ШЛУ-ТБ больных (с применением комбинации бедаквилин + деламаид + линезолид + клофазимин). Автором продемонстрирована общая эффективность 9-месячного лечения более 80% для пациентов, начавших лечение.

Также соискателем выполнено подробное описание нежелательных явлений, возникших при применении комбинации новых и перепрофилированных препаратов.

Практическая и теоретическая значимость полученных результатов диссертационного исследования состоит в применении комбинации новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов в составе укороченных режимов лечения МЛУ и пре-ШЛУ-ТБ, которые позволили повысить долю излеченных больных в местах проведения исследования и достигнуть требуемых индикаторов эффективности лечения (более 80%), заявленных Министерством здравоохранения России и Глобальной стратегией ВОЗ.

Применение клофазимина и деламанида имеет ограниченное применение в России в виду их недавней регистрации. Результаты диссертационного исследования в комплексе с другими опубликованными данными были использованы при регистрации на территории Российской Федерации и включении в клинические рекомендации таких препаратов, как деламанид и клофазимин, а также внесение деламанида в список жизненно важных лекарственных средств.

Выполненный в работе анализ нежелательных явлений при применении комбинации новых и перепрофилированных препаратов стал основой для создания алгоритмов активного мониторинга безопасности лечения данными препаратами, внедренных в местах проведения исследования.

Положения, выносимые на защиту, соответствуют цели исследования, логически связаны с задачами и отражают научную новизну и практическую значимость работы.

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации, подтверждается избранным дизайном двунаправленного исследования, достаточным количеством включенных в исследование пациентов, использованием актуальных источников информации, применением современных методов статистической обработки информации, соответствующих стандартам доказательной медицины.

Для сравнения характеристик и исходов лечения в группах сравнения при выполнении ретроспективного исследования эффективности 12-месячного режима лечения пре-ШЛУ-ТБ использован критерий Хи-квадрат Пирсона. Для расчета отношения рисков при оценке взаимосвязи между фактором риска и исходом химиотерапии применен регрессионный анализ Кокса. Метод Каплана-Мейера использован для оценки времени до наступления конверсии культуры при применении новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов в режимах

лечения. При анализе данных использованы методы параметрической и непараметрической статистики, реализуемые с помощью пакета статистических программ Stata 14.2.

Личный вклад автора заключается в самостоятельном определении цели, задач и дизайна исследования, выполнении поиска и анализа актуальной литературы по теме диссертации. Автором осуществлялась непосредственная курация больных туберкулезом с множественной и преширокой лекарственной устойчивостью МБТ при применении исследуемых режимов химиотерапии, контроле процесса лечения и оценке его результатов, выполнении активного мониторинга безопасности лечения и купировании нежелательных явлений. Соискателем сформирована база данных, произведен их анализ и интерпретация результатов исследования, подготовлены публикации. На основании приведенных данных, диссертационную работу можно считать выполненной автором самостоятельно.

Публикация результатов. Имеется достаточное количество публикаций в высокорейтинговых журналах. По результатам работы автором опубликовано 9 статей, 3 из которых - в профильных научных журналах, входящих в Перечень, рекомендованный ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации материалов диссертаций на соискание ученых степеней кандидатов/докторов наук.

Внедрение результатов исследования. Внедрение результатов исследования подтверждено актами внедрения. Результаты исследования применяются в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Архангельской области «Архангельский клинический противотуберкулезный диспансер» (акт внедрения от 07.06.2024) и Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Владимирской области «Центр специализированной фтизиопульмонологической помощи» (акт внедрения от 01.07.2024). Результаты исследования используются в научно-исследовательской работе и учебном процессе на кафедре

фтизиопульмонологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Северный государственный медицинский университет» (акт внедрения № 65/3143 от 02.09.2024). В комплексе с другими публикациями, результаты диссертационного исследования полностью пероральных режимов химиотерапии МЛУ-ТБ и пре-ШЛУ-ТБ с новыми и перепрофилированными препаратами использованы при разработке текущей версии клинических рекомендаций «Туберкулез у взрослых» Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2024 года.

Объем и структура диссертации. Диссертация имеет традиционную структуру и представляет собой целостное и законченное исследование, состоящее из двух этапов. Диссертация изложена на 169 страницах и включает введение, обзор литературы, главу материалы и методы исследования, главу по результатам собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, оценку перспектив дальнейшей разработки темы, список сокращений и условных обозначений, список использованной литературы. Работа иллюстрирована 13 таблицами и 20 рисунками.

Во введении содержится обоснование актуальности темы, формулировка цели и постановка задач, излагается научная новизна работы, теоретическая значимость и возможности практического применения результатов исследования, также, автор предоставляет данные об апробации полученных результатов и их достоверности.

В первой главе содержится обзор литературных источников по теме диссертационного исследования, историю применения различных режимов лечения устойчивого туберкулеза до современного этапа, основанная на 210 работах, из которых 13 – отечественных и 197 – зарубежных авторов. Глава завершается кратким резюме, подчеркивая обоснованность выбранного исследования. В целом, обзор литературы написан хорошим литературным языком.

Критических замечаний к первой главе нет, за исключением большого объема первой главы и, возможно, чрезмерно подробного (в рамках данного диссертационного исследования) описания активности новых и перепрофилированных препаратов.

Во второй главе диссертации автор приводит описание материалов и методов, дизайна для каждого из этапов исследования: ретроспективного исследования эффективности 12-месячных режимов лечения пре-ШЛУ-ТБ больных и проспективного этапа 9-месячных безынъекционных режимов лечения МЛУ и пре-ШЛУ-ТБ.

В ретроспективный когортный анализ (с 2010 по 2021 гг.) включены все пациенты с пре-ШЛУ-ТБ, зарегистрированные в Архангельской области (269 пациентов). В проспективное исследование (с 2021 по 2023 гг.) включены пациенты с МЛУ и пре-ШЛУ-ТБ на двух территориях – Архангельская и Владимирская область (175 пациентов). Общий объем выборки составил 444 пациента для двух этапов диссертационного исследования.

В главе представлены критерии включения и исключения пациентов из исследования, основные методы обследования до назначения лечения и в его процессе. Диссертантом представлен разработанный график мониторинга для выявления нежелательных явлений, критерии серьезности нежелательного явления.

Замечание ко второй главе:

1. Описание клинических характеристик обследованных больных желательно указать в главе 2 «Материалы и методы» (у автора представлены в главе 3 «Результаты исследования»), но с учетом того, что клинические данные требуют последующего обсуждения, то они могут быть указаны в главе «результаты исследования».
2. Автором использовано определение «операционное исследование» - данное определение не отражает дизайн выполненного исследования.

Представленные замечания не повлияли на качество полученных результатов исследования.

Третья глава диссертации посвящена описанию собственных результатов исследования и разделена на три подглавы, где представлено решение поставленных задач: 1) результаты когортного исследования эффективности 12-месячных режимов лечения для пациентов с пре-ШЛУ-ТБ в Архангельской области; 2) результаты операционного исследования эффективности 9-месячных режимов лечения для пациентов с МЛУ и пре-ШЛУ-ТБ в Архангельской и Владимирской областях; 3) результаты безопасности, где описаны нежелательные явления при применении новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов.

Автором изучена и изложена эпидемиологическая ситуация по МЛУ-ТБ, включая МЛУ с дополнительной устойчивостью к фторхинолонам (пре-ШЛУ-ТБ) на изучаемой территории. За период с 2010 по 2021 годы были зарегистрированы 269 случаев пре-ШЛУ-ТБ в Архангельской области. Все пациенты были включены в когортный анализ эффективности. Изучаемую когорту автор разделил на две группы в зависимости от назначаемого режима лечения. В первую группу сравнения были отнесены 196 пациентов, которым решением врачебной комиссии назначено лечение в соответствии с клиническими рекомендациями длительностью 18-20 месяцев. Вторая группа сравнения включала 73 пациента, получивших укороченные до 12-ти месяцев режимы химиотерапии с новыми противотуберкулезными препаратами. Представлено клиническое и демографическое описание групп сравнения. Группы сравнения были сопоставимы между собой по клиническим и демографическим характеристикам.

Автором определены исходы химиотерапии, для пациентов в группах сравнения. В группе, получавшей новые противотуберкулезные препараты длительностью 12 месяцев, эффективный курс химиотерапии зарегистрировали у 62,5% пациентов (против 47,6% в группе пациентов, получивших длительные режимы химиотерапии). Доля пациентов, умерших

от туберкулеза была невысокая в обеих группах сравнения – данный исход зарегистрирован только у одного пациента (1,4%) в группе новых режимов лечения, против 5,6% в группе длительных режимов лечения.

Наиболее значимые результаты автором определены в отношении включения новых противотуберкулезных препаратов в режим лечения. Так, определено, что включение хотя бы одного нового противотуберкулезного препарата увеличивало шанс излечения в 1,7 раза, а при назначении комбинации бедаквилина + линезолида + деламамид + клофазимина увеличивало вероятность излечения уже в 3,6 раза ($p < 0,001$). Также автором были проанализированы факторы, влияющие на наступление конверсии культуры возбудителя туберкулеза. Соискателем показано, что добавление в схему химиотерапии хотя бы одного их новых лекарственных препаратов увеличивало шанс наступления конверсии культуры в 2 раза, а при назначении 4-компонентного режима (бедаквилина + линезолида + деламамид + клофазимина) повышало вероятность наступления конверсии культуры уже в 4 раза ($p < 0,05$).

Безусловным достоинством диссертации и ее новизной является изучение эффективности безынъекционных 4-компонентных режимов лечения продолжительностью 9 месяцев, как для больных МЛУ-ТБ (с применением комбинации левофлоксацин + бедаквилин + линезолид + клофазимин), так и для пре-ШЛУ-ТБ больных (с применением комбинации бедаквилин + деламамид + линезолид + клофазимин). С 2021 по 2023 гг. в двух регионах России было организовано проспективное исследование полностью пероральных укороченных схем лечения туберкулеза с МЛУ и пре-ШЛУ МБТ. Среди 470 пациентов, прошедших скрининг на соответствие критериям включения, в исследование было включены 167 пациентов с МЛУ и пре-ШЛУ-ТБ. Представлена подробная клинико-демографическая характеристика изучаемой когорты. Представленные соискателем исходы лечения демонстрируют, что эффективный курс химиотерапии был достигнут у 82% пациентов с развитием рецидива в 1,5% случаев.

В главе представлено детальное описание нежелательных явлений в отдельности для когортного исследования 12-месячных режимов пре-ШЛУ-ТБ, где применен ретроспективный анализ нежелательных явлений; и для 9-месячных режимов лечения МЛУ и пре-ШЛУ-ТБ, где был организован активный мониторинг по выявлению и регистрации всех нежелательных явлений в процессе лечения.

При лечении пре-ШЛУ-ТБ с применением новых и перепрофилированных препаратов в рамках укороченных до 12 месяцев режимов зарегистрировано 417 нежелательных явления. Наиболее частые нежелательные явления представлены: гепатотоксичностью (12,9%), нефротоксичностью (12,9%), аллергическими реакциями (11,3%) и гипокалиемией (10,8%).

При расширенном проспективном мониторинге безопасности пероральных 9-месячных схем лечения МЛУ и пре-ШЛУ-ТБ зарегистрировано 493 нежелательных явления. Определены наиболее частые нежелательные явления: гепатотоксичность (26,6%), анемия (13,8%), удлинение интервала QTcF (10,9%).

Глава завершается кратким резюме. Результаты, представленные в третьей главе, доказывают необходимость включения новых препаратов в состав укороченных режимов лечения МЛУ и пре-ШЛУ-ТБ с целью повышения эффективности и безопасности лечения туберкулеза. А также свидетельствуют о выполнении поставленных задач проведенного исследования.

Замечания по главе 3:

1. При описании нежелательных явлений автором дополнительно используются термины «побочная реакция», «нежелательная реакция», которые имеют различия в определениях и предполагают непосредственную связь с препаратами. Учитывая, что при описании явлений автором указано о предполагаемой их связи с конкретным препаратом или их комбинацией,

использование различных терминов не повлияло на качество выполненного мониторинга всех нежелательных явлений, выявленных в процессе лечения.

2. При описании эпидемиологической ситуации в рамках когортного исследования 12-месячных режимов лечения пре-ШЛУ-ТБ в методологии автором четко не указано, какая дефиниция пре-ШЛУ-ТБ использована. Однако, формулировка «МЛУ с дополнительной устойчивостью к фторхинолонам», представленная в главе, может указывать на использование обновленных дефиниций пре-ШЛУ-ТБ, введенных в России в рамках Клинических рекомендаций МЗ РФ «Туберкулез у взрослых» от 2022 г.

Таким образом, замечания по третьей главе не являются значимыми и не повлияли на качество полученных результатов исследования.

В заключении логично подведен итог проведенного исследования.

Выводы и практические рекомендации следуют из поставленных задач и цели, отражают результаты проведенных исследований.

Автореферат диссертации представляет собой краткое изложение наиболее важных и существенных результатов диссертационного исследования, оформлен с соблюдением требований ГОСТ.

В целом, принципиальных замечаний по диссертации нет.

Вместе с тем в процессе защиты хотелось бы получить следующие ответы на вопросы:

1. Какой временной период и какие предикторы Вы учитывали при применении регрессионной модели Кокса при оценке влияния новых лекарственных препаратов в 12-месячных режимах лечения на конверсию культуры?
2. В заключении к диссертации указано, что был разработан и внедрен активный мониторинг безопасности, однако в исследовании такой задачи не стояло. Поясните, что нового в Вашем мониторинг фармакологической безопасности?
3. Критерии серьезного нежелательного явления, включают такое понятие, как «иные клинически значимые нежелательные явления», что

может включать большой объем различных состояний. Что Вы понимали под клинически значимыми нежелательными явлениями? И каким образом принималось решение об их клинической значимости?

Поставленные вопросы носят уточняющий характер и не влияют на общую положительную оценку работы.

Заключение

Диссертация Химовой Елены Сергеевны «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.

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 24.09.2013 г. № 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.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, доцент

(3.1.21 – Педиатрия, 3.1.26 – Фтизиатрия),

заместитель главного врача

по научной работе Государственного

бюджетного учреждения здравоохранения

Московской области «Московский

областной клинический противотуберкулезный

диспансер»



Плекханова Мария Александровна

Подпись д.м.н., доцента Плекхановой М.А. заверяю:

заместитель главного врача

по кадрам Государственного бюджетного

учреждения здравоохранения Московской

области «Московский областной клинический

противотуберкулезный диспансер»




Рыжкина Мария Сергеевна

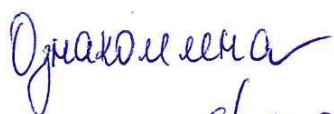
12.03.2025

141034, Московская область, г.о. Мытищи,

п. Здравница, ул. Дубки, влд. 7, стр.1

Контактный телефон: 8 (496) 255-80-20

Адрес электронной почты: mz_mokptd@mosreg.ru



02.04.2025



(Жукова Елена Сергеевна)