

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор
Федерального государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский центр
фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
д.м.н., профессор,
Ирина Анатольевна Васильева



2025 г.

№ 01.03-05/1007 от «19» марта 2025 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Химовой Елены Сергеевны на тему «Эффективность и безопасность лечения туберкулеза с множественной и пре-широкой лекарственной устойчивостью новыми и перепрофилированными препаратами», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по научной специальности 3.1.26. Фтизиатрия

Актуальность избранной темы диссертационного исследования

Актуальность диссертационного исследования, выполненного соискателем Е.С. Химовой, не вызывает сомнений. В Российской Федерации проблема туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий остается серьезной, как по частоте вновь выявленных случаев заболевания, так и по показателям эффективности химиотерапии.

Для лечения больных с туберкулезом, вызванным МЛУ и пре-ШЛУ МБТ (далее туберкулез с множественной и пре-широкой лекарственной устойчивостью микобактерии) применяются дорогостоящие режимы химиотерапии длительностью 18-20 месяцев. К 2024 году показатель эффективности лечения больных МЛУ-ТБ данными индивидуализированными схемами химиотерапии (ХТ) в Российской Федерации



Вх. №

"16" 03 2025

недостаточно высокий и составляет 54%. Эти данные подчеркивают необходимость комплексного подхода и внедрения новых методов лечения для борьбы с лекарственно-устойчивым туберкулезом. По данным научных исследований внедрение новых противотуберкулезных препаратов в клиническую практику позволяет сократить сроки ХТ и улучшить ее результаты у данной когорты больных.

Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) рекомендуется программное внедрение укороченных пероральных схем лечения МЛУ-ТБ с учетом региональной устойчивости микобактерий. До настоящего времени укороченные режимы химиотерапии не имели широкого применения в нашей стране. Однако, с 2025 года в соответствии с Клиническими рекомендациями Российского общества фтизиатров укороченные режимы продолжительностью 9-12 месяцев доступны для определенной части пациентов с МЛУ и пре-ШЛУ-ТБ. Важным условием дальнейшего внедрения укороченных режимов лечения является изучение их эффективности для большей части больных, что возможно в рамках клинических исследований. Накопление опыта и научных данных в изучаемой области позволит расширить показания для применения укороченных режимов лечения больных в условиях отечественной фтизиатрической практики.

Изучение побочных реакций при применении комбинации новых и перепрофилированных препаратов и разработка алгоритмов их раннего выявления также может оказать существенное влияние на повышение приверженности пациентов и снижению случаев прерванного лечения из-за токсичности ХТ.

Исходя из вышеизложенного, тему диссертационного исследования следует признать актуальной и современной, так как поставленная цель и задачи направлены на улучшение результатов лечения больных туберкулезом с множественной и пре-широкой лекарственной устойчивостью микобактерии.

Новизна полученных результатов исследования и научных положений, выносимых на защиту

К числу основных научных результатов, определяющих научную новизну диссертационного исследования, полученных автором, относятся следующие: впервые изучена эффективность применения режима из четырёх новых противотуберкулезных препаратов (бедаквилин, линезолид, деламанид, клофазимин) длительностью 12 месяцев у когорты пациентов с пре-ШЛУ-ТБ легких; впервые изучена эффективность и безопасность лечения пациентов с МЛУ- и пре-ШЛУ-ТБ легких полностью пероральными режимами ХТ длительностью 9 месяцев. Учитывая то, что недавно зарегистрированные в Российской Федерации лекарственные препараты деламанид и клофазимин не имеют широкого

применения среди пациентов с МЛУ-ТБ, полученные в диссертационной работе результаты эффективности и безопасности их применения в режимах лечения также несомненно определяют научную новизну диссертационной работы.

Значимость полученных результатов для медицинской науки и клинической практики

Результаты исследования представляют высокий научный и практический интерес для специалистов в области фтизиатрии и для преподавания этой дисциплины в учебных заведениях. Научные положения, выводы диссертационного исследования дают возможность дальнейшей разработки темы с оценкой отдаленных результатов лечения больных МЛУ и пре-ШЛУ-ТБ с применением комбинации новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов в составе укороченных режимов лечения.

Наряду с другими публикациями, результаты данного диссертационного исследования были использованы при обосновании регистрации деламанида и клофазимина на территории Российской Федерации, внесение деламанида в список жизненно важных лекарственных средств, а также для обоснования сокращения сроков лечения до 9 месяцев в рамках новой версии Клинических рекомендаций Министерства здравоохранения «Туберкулез у взрослых» от 2024 года.

Практическая ценность результатов исследования также подтверждена тем, что изученный профиль побочных реакций новых режимов лечения позволил усовершенствовать и внедрить активный мониторинг безопасности лечения в противотуберкулезных службах Архангельской и Владимирской областях.

Таким образом, полученные результаты позволяют дать практические рекомендации по повышению эффективности лечения больных туберкулезом с множественной и пре-широкой лекарственной устойчивостью микобактерии.

Степень завершенности исследования и достоверность полученных результатов

Обоснованность научных положений диссертационной работы подтверждается включением большого массива научных публикаций по тематике, как отечественных, так и зарубежных авторов, достаточным числом клинических наблюдений, применением комплекса объективных клинико-лабораторных методов исследования, современного статистического анализа результатов, наглядным представлением работы в виде графиков и таблиц. Результаты диссертационной работы основаны на данных 351 пациента с МЛУ/пре-

ШЛУ-ТБ, зарегистрированных в Архангельской области в 2010-2023 годах, и 93 пациентов с МЛУ/пре-ШЛУ-ТБ, зарегистрированных во Владимирской области в 2021-2023 годах. В рамках достижения цели и поставленных в работе задач автор применил качественный статистический анализ данных, что позволяет считать научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованными, а полученные результаты - достоверными. Выводы работы являются ее логичным завершением и полностью отвечают поставленным задачам и цели исследования.

Результаты диссертационного исследования соискателя Химовой Е.С. были апробированы на научно-практических мероприятиях различного уровня, включая Всероссийскую конференцию студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежная наука в теории и практике фтизиатрии и инфекционных заболеваний» (Москва, 2022 г); Всероссийскую научно-практическую конференцию Российского общества фтизиатров с международным участием «Туберкулез и социально значимые инфекции: вызовы и решения в постковидный период» (г. Москва, 2024); 52-Конференцию международного союза борьбы с туберкулезом «52-UNION-TB Conference» (2021); Европейский конгресс клинической микробиологии и инфекционных болезней (30-ЕССМID, Париж, 2020; Виртуальная конференция 31- ЕССМID, 2021).

Публикации

По результатам исследования автором опубликовано 9 работ, 3 из которых представлены в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа Химовой Е.С. отвечает требованиям, предъявляемым ВАК Минобрнауки России и содержит все необходимые разделы. Диссертация изложена на 169 страницах, состоит из введения, обзора литературы, 2 глав (материалы и методы исследования, результаты собственных исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций, оценки перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, списка использованной литературы. Список литературы включает 210 работ, из которых 13 – отечественных и 197 – зарубежных источников. Работа наглядно проиллюстрирована 13 таблицами и 20 рисунками.

Во введении диссертации автор достаточно полно отражает актуальность темы диссертационной работы. Изучение эффективности и безопасности лечения новыми и перепрофилированными противотуберкулезными препаратами и внедрение их в клиническую практику в составе укороченных режимов лечения является одной из главных задач для достижения целевых показателей, предусмотренных Всемирной организацией здравоохранения в Глобальной стратегии по ликвидации туберкулеза к 2035 году. Цель четко определена – оценка эффективности и безопасности применения новых укороченных пероральных режимов лечения туберкулеза легких с множественной и пре-широкой лекарственной устойчивостью микобактерии. Из цели вытекают поставленные автором задачи, которые также четко сформулированы и отражают поставленные в исследовании вопросы. Также автором выделены научная новизна, научно-практическая значимость исследования, приведены положения, выносимые на защиту и представлены данные об апробации результатов.

В первой главе представлен подобный анализ литературы, который отражает знания автором современной научной литературы по изучаемой проблеме. Полно освещены вопросы эффективности и безопасности применения каждого противотуберкулезного и перепрофилированного препарата изучаемых режимов химиотерапии. Обзор литературы хорошо сформулирован и обосновывает включение новых и перепрофилированных препаратов в безынъекционные схемы лечения. В обзоре литературы также освещены побочные эффекты применения новых препаратов по данным клинических исследований, что обосновывает мониторинг безопасности лечения, далее применяемый в диссертационной работе.

Во второй главе описаны материалы и методология, представлен дизайн каждого этапа исследования, критерии включения и исключения и методы статистической обработки результатов. Подробно представлен применяемый график мониторинга для раннего выявления побочных реакций.

Третья глава диссертационной работы посвящена представлению эпидемиологической ситуации по распространению МЛУ и пре-ШЛУ-ТБ в изучаемый период в местах проведения исследования (Архангельская и Владимирская области), а также рассмотрению результатов лечения укороченными режимами химиотерапии с применением новых и перепрофилированных препаратов и оценке профиля их безопасности.

На первом этапе диссертационной работы выполнено ретроспективное когортное исследование, включающее все случаи пре-ШЛУ-ТБ, зарегистрированных в Архангельской области за десятилетний период с 2010 по 2021 гг. Автором пересмотрена

эпидемиологическая ситуация с учетом нового определения пре-ШЛУ-ТБ, как заболевания, вызванного штаммом МБТ с устойчивостью к изониазиду, рифампицину и фторхинолону. При сравнительном анализе индивидуализированных режимов химиотерапии и укороченных до 12 месяцев режимов лечения с новыми лекарственными препаратами продемонстрировано явное преимущество новых режимов лечения. При выполнении логистического регрессионного анализа определено, что включение хотя бы одного нового противотуберкулезного препарата увеличивает шанс эффективного исхода химиотерапии в 1,7 раза ($p < 0,05$), а при единовременном назначении комбинации бедаквилина + линезолида + деламанида + клофазимина сроком на 12 месяцев увеличивает вероятность излечения уже в 3,6 раза ($p < 0,001$). Соискателем показано влияние новых противотуберкулезных препаратов и на уровень наступления конверсии культуры. В регрессионной модели Кокса продемонстрировано, что назначение 4-компонентного режима (бедаквилина + линезолида + деламанида + клофазимина) повышает вероятность наступления конверсии культуры в 4 раза ($p < 0,05$). В группе, получавшей новые противотуберкулезные препараты длительностью 12 месяцев, эффективный курс химиотерапии зарегистрирован у 62,5% пациентов против 47,6% в группе пациентов, получавших длительные индивидуализированные режимы химиотерапии.

На втором этапе исследования организовано проспективное операционное исследование полностью пероральных режимов лечения с включением в исследуемую когорту как случаев МЛУ, так и пре-ШЛУ-ТБ с 2021 по 2023 годы в Архангельской и Владимирской областях. Анализ исходов химиотерапии демонстрирует целесообразность применения полностью пероральных схем этиотропной терапии с включением комбинации новых и перепрофилированных препаратов длительностью 9 месяцев для больных МЛУ и пре-ШЛУ-ТБ. Представленные соискателем исходы лечения демонстрируют, что эффективный курс химиотерапии достигнут у 82% пациентов с развитием рецидива у двух больных (1,5% случаев). Полученный уровень эффективности отвечает индикаторам эффективности, установленным Поручением министра здравоохранения РФ № 19 от 07.02.2023 и Всемирной организацией здравоохранения.

В проспективном исследовании использован активный клинический, лабораторный и инструментальный мониторинг безопасности лечения. На основании разработанного мониторинга соискателем представлено подробное описание всех зарегистрированных нежелательных явлений при применении новых и перепрофилированных препаратов, и определены наиболее часто встречаемые побочные эффекты, включая серьезные нежелательные явления. Лидирующими побочными реакциями, связанными с новыми препаратами, стали гепатотоксическая реакция (26,6%), анемия (13,8%), удлинение QTcF

(10,9%). Среди всех 493 выявленных нежелательных явлений, доля серьезных нежелательных явлений составила 9,3%.

В главе «Заключение» отражены все разделы диссертационного исследования и обсуждение результатов. Выводы аргументированы и закономерно вытекают из проведенного исследования и полностью согласуются с целью и задачами исследования, поставленными автором. По результатам работы соискателем ученой степени представлены конкретные практические рекомендации. Автором представлены дальнейшие перспективы развития темы.

Автореферат четко структурирован, полностью отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями п. 25 Положения о присуждении учёных степеней.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты научного исследования Химовой Е.С. демонстрируют целесообразность применения укороченных до 9 месяцев пероральных режимов химиотерапии с новыми и перепрофилированными противотуберкулезными препаратами для улучшения результатов лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза, а именно применение комбинации левофлоксацина, бедаквилина, линезолида и клофазимина у больных МЛУ-ТБ и бедаквилина, линезолида, клофазимина и деламамиды у больных пре-ШЛУ-ТБ легких, апробированного автором в Архангельской и Владимирской областях.

Представляется целесообразным также внедрение компонентов активного мониторинга побочных эффектов и совершенствование системы фармаконадзора при применении новых и перепрофилированных препаратов в схемах химиотерапии.

Разработанные в диссертации положения внедрены в практическую работу ГБУЗ АО «Архангельский клинический противотуберкулезный диспансер», ГБУЗ ВО «Центр специализированной фтизиопульмонологической помощи» г. Владимир, а также в учебный процесс кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России.

Полученные результаты исследования могут явиться предметом дальнейшего углубленного анализа эффективности и безопасности при расширении использования новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов. Полученные новые знания целесообразно использовать в научно-педагогическом процессе медицинских образовательных организаций при подготовке программ высшего медицинского

образования «Ординатура» и дополнительного профессионального образования по специальности «Фтизиатрия».

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности

Область диссертационного исследования включает изучение эффективности и безопасности применения новых укороченных пероральных режимов лечения туберкулеза легких с множественной и пре-широкой лекарственной устойчивостью микобактерии. Указанная область исследования соответствует паспорту научной специальности 3.1.26. Фтизиатрия, а именно пункту 6 «Персонификация лечения пациентов, больных туберкулезом и/или сочетанными с ним заболеваниями».

Заключение

Диссертация Химовой Елены Сергеевны «Эффективность и безопасность лечения туберкулеза с множественной и пре-широкой лекарственной устойчивостью новыми и перепрофилированными препаратами», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по научной специальности 3.1.26. Фтизиатрия является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, содержится решение научной задачи по улучшению результатов химиотерапии туберкулеза легких с множественной и пре-широкой лекарственной устойчивостью микобактерии, что имеет важное значение для развития отечественной фтизиатрии.

Диссертационная работа Химовой Е.С. по актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, полноте изложения, обоснованности выводов соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 года №824, ред. от 25.01.2024 г. № 62), предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия.

Отзыв о научно-практической значимости диссертации Химовой Елены Сергеевны на тему «Эффективность и безопасность лечения туберкулеза с множественной и пре-широкой лекарственной устойчивостью новыми и перепрофилированными препаратами» заслушан, обсужден и одобрен на заседании Ученого совета Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский

исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний»
Министерства здравоохранения Российской Федерации от «19» марта 2025 г.,
протокол № 2.

Отзыв составил:

Заместитель директора по научной работе
ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России,
доктор медицинских наук

Самойлова Анастасия Геннадьевна

«19» марта 2025 г.

ул. Достоевского, дом 4, корпус 2, Москва, Россия, 127473

телефон: +7 (495) 631 -15-15

e-mail: science@nmrc.ru

Подпись доктора медицинских наук Самойловой Анастасии Геннадьевны заверяю,

Начальник отдела кадров

ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России

Овдиенко Елизавета Федоровна

«19» марта 2025



Ознакомлена
02.04.2025

(Жукова Елена Сергеевна)