

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.065.01, СОЗДАННОГО
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ «САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ ФТИЗИОПУЛЬМОНОЛОГИИ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 22.04.2025, № 6

О присуждении Химовой Елене Сергеевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Эффективность и безопасность лечения туберкулеза с множественной и пре-широкой лекарственной устойчивостью новыми и перепрофилированными препаратами» по научной специальности 3.1.26. Фтизиатрия (медицинские науки) принята к защите 18 февраля 2025 г. (протокол заседания №3) диссертационным советом 21.1.065.01, созданным на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (191036, Санкт-Петербург, Лиговский проспект, д. 2-4) приказом Министерства науки и высшего образования Российской Федерации от 11.04.2012 г. № 105/нк «О советах по защите докторских и кандидатских диссертаций». Срок полномочий Совета установлен на период действия номенклатуры научных специальностей, утверждённой приказом Министерства науки и высшего образования Российской Федерации от 24.02.2021 г. №118 (зарегистрирован Минюстом России 06 апреля 2021 г., регистрационный № 62998).

Соискатель Химова Елена Сергеевна, 20 ноября 1992 года рождения.

В 2019 году соискатель окончила федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» (г. Архангельск) Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Лечебное дело», в период с 2019 по 2021 гг. там же прошла подготовку в ординатуре по специальности «Фтизиатрия».

В августе 2023 года окончила очную аспирантуру по направленности подготовки 31.06.01 Клиническая медицина (специальность 3.1.26. Фтизиатрия) на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» (г. Архангельск) Министерства здравоохранения Российской Федерации. С 2020 года по настоящее время работает ассистентом кафедры фтизиопульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» (г. Архангельск) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена на кафедре фтизиопульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» (г. Архангельск) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель - доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН Марьяндышев Андрей Олегович, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» (г. Архангельск) Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии.

Официальные оппоненты:

Плеханова Мария Александровна, доктор медицинских наук, доцент, государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер» Министерства здравоохранения Московской области, заместитель главного врача по научной работе;

Комиссарова Оксана Геннадьевна, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства науки и высшего образования, заместитель директора по научной и лечебной работе
дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация - федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва) в своем положительном отзыве, подписанном заместителем директора по научной работе, доктором медицинских наук, Самойловой Анастасией Геннадьевной, указала, что диссертация Химовой Елены Сергеевны на тему: «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 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.

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 применения комбинаций левофлоксацина, бедаквилина, линезолида и клофазимина у больных МЛУ-ТБ и бедаквилина, линезолида, клофазимина и деламанида у больных пре-ШЛУ-ТБ легких, апробированных 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.

Владимира, 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».

На основании анализа материалов диссертации ведущая организация делает заключение о том, что работа Химовой Е.С. по актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 года №842, 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 Е.С. на тему: «Эффективность и безопасность лечения туберкулеза с множественной и 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 «19» марта 2025 года, протокол №2. Отзыв ведущей организации утвержден директором федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктором медицинских наук, профессором Васильевой Ириной Анатольевной.

Соискатель имеет 18 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 9 работ, из них 3 - в рецензируемых научных изданиях,

рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 3 работы опубликованы в зарубежных научных изданиях, индексируемых в международных системах Scopus и Web of Science. В материалах международных научно-практических мероприятий представлено 3 работы.

Общий объем публикаций по теме исследования составил 42 страницы, авторский вклад - 85 %. Опубликованные работы отвечают тематике диссертационного исследования и в полной мере раскрывают ее содержание: описывается эффективность и безопасность новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов согласно клиническим исследованиям, демонстрируется опыт применения новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов (деламанида, клофаземина, бедаквилина, линезолид) в лечении туберкулеза с множественной и пре-широкой лекарственной устойчивостью, описывается профиль выявленных нежелательных явлений при лечении данными препаратами, полученный при активном мониторинге безопасности лечения.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на 12 научно-практических мероприятиях медицинской общественности, в том числе всероссийского и международного уровней.

Наиболее значительные работы по теме диссертации:

1. Деламанид в лечении МЛУ/пре-ШЛУ ТБ в Архангельской области в 2019-2021 годах / **Е. С. Химова**, Д. В. Перхин, О. М. Свешникова, С. В. Махмаева, В. Н. Верховая, П. И. Елисеев, Е. И. Никишова, А. О. Марьяндышев // Туберкулез и болезни легких. – 2023. – Т. 101, № 3. – С. 62-68. – doi: 10.58838/2075-1230-2023-101-3-62-68.

2. Эффективность и безопасность применения деламанида в лечении пре-ШЛУ ТБ в Архангельской области в 2019-2021 гг. / **Е. С. Химова** // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2022. – № S1. – С. 106-107. – doi: 10.57014/2587-6678-2022-5-106-107.

3. Новые схемы и новые препараты в лечении туберкулеза: шагаем в ногу? / Д. Ю. Рузанов, Е. М. Скрыгина, И. В. Буйневич, С. В. Гопоняко, Г. С.

Баласанянц, Е. С. **Химова** // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2021. – Т. 23, № 1. – С. 27-42. – doi: 10.36488/смач.2021.1.27-42.

4. Outcome of treatment of MDR-TB or drug-resistant patients treated with bedaquiline and delamanid: Results from a large global cohort / S. Koirala, S. Borisov, E. Danila, A. Mariandyshev, E. Belilovski, **Е. Khimova** [et al.] // Pulmonology. – 2021. – Vol. 27, No. 5. – P. 403-412. – doi: 10.1016/j.pulmoe.2021.02.006.

5. Surveillance of adverse events in the treatment of drug-resistant tuberculosis: A global feasibility study / O. Akkerman, A. Aleksa, J. W. Alffenaar, **Е. Khimova** [et al.] // International Journal of Infectious Diseases. – 2019. – Vol. 83. – P. 72-76. – doi: 10.1016/j.ijid.2019.03.036.

6. Surveillance of adverse events in the treatment of drug-resistant tuberculosis: First global report / S. Borisov, E. Belilovski, A. Filippov, **Е. Khimova** [et al.] // European Respiratory Journal. – 2019. – Vol. 54, No. 6. – P. 1901522. – doi: 10.1183/13993003.01522-2019.

На автореферат диссертации поступили 3 отзыва:

от **Винокуровой Марии Константиновны**, доктора медицинских наук, заместителя директора по организационно-научной работе государственного бюджетного учреждения Республики Саха (Якутия) «Научно-практический центр «Фтизиатрия» имени Е.Н. Андреева»; замечания отсутствуют;

от **Бородулиной Елены Александровны**, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой фтизиатрии и пульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; замечания отсутствуют;

от **Маркелова Юрия Михайловича**, доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Петрозаводский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, замечания отсутствуют.

Отзывы положительные, в них отмечены актуальность, высокий уровень работы, научная новизна и практическая значимость полученных результатов.

Выбор официальных оппонентов обосновывается их широкой известностью, сферой их научных интересов, созвучных тематике диссертационной работы, что подтверждается наличием публикаций в ведущих рецензируемых изданиях по фтизиатрии. Ведущая организация является национальным центром и ведущим координатором научных исследований в изучаемой области, что обеспечивает высокий уровень экспертной оценки диссертационной работы и её соответствие актуальным направлениям развития медицинской науки.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана научная идея повышения эффективности и улучшения безопасности лечения больных туберкулезом с множественной и пре-широкой лекарственной устойчивостью микобактерии, основанная на применении 4-компонентных, безынъекционных режимов химиотерапии с включением комбинации новых (бедаквилин, деламамид) и перепрофилированных (левофлоксацин, линезолид, клофазимин) препаратов, что позволило сократить сроки лечения до 9-ти месяцев вследствие ранней конверсии культуры микобактерий туберкулеза и снижения доли пациентов с неблагоприятным исходом химиотерапии;

предложены новые, высокоэффективные режимы лечения больных туберкулезом с множественной и пре-широкой лекарственной устойчивостью микобактерии, а также применен активный фармаконадзор безопасности применения новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов для повышения безопасности и приверженности лечения больных туберкулезом;

доказана перспективность широкого внедрения укороченных до 9 месяцев режимов лечения туберкулеза с множественной и пре-широкой лекарственной устойчивостью как альтернативы длительной терапии; доказана целесообразность комплексного активного фармаконадзора безопасности использования новых и перепрофилированных препаратов в лечении больных с множественной и пре-широкой лекарственной устойчивостью (в особенности для мониторинга

кардиотоксичности, гепатотоксичности, периферической нейропатии и гематологических нарушений).

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана возможность достижения индикаторов эффективности лечения, установленных поручением министра здравоохранения Российской Федерации и Всемирной организацией здравоохранения в стратегии «Ликвидировать туберкулез» (более 80%) при применении комбинации новых и перепрофилированных препаратов в укороченных, безынъекционных режимах химиотерапии туберкулеза с множественной и пре-широкой лекарственной устойчивостью, при сокращении доли серьезных побочных реакций в период лечения;

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс современных клинических, инструментальных, молекулярно-генетических методов (GeneXpert MTB Rif, Амплитуб МЛЮ-РВ, Genotype MDRTB *plus*, Genotype MDRTBs¹), культуральных методов (BactecMGIT) с проведением тестов лекарственной чувствительности для оценки эффективности и безопасности доступных в Российской Федерации новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов, что позволило на репрезентативной группе пациентов повысить долю излеченных больных с низким уровнем 12-месячных рецидивов и определить спектр побочных реакций, требующих особого контроля;

изложены факты, доказывающие, что применение 4-компонентных пероральных режимов лечения туберкулеза с множественной и пре-широкой лекарственной устойчивостью в комплексе с активным фармаконадзором безопасности, позволяют статистически достоверно снизить долю неэффективных результатов лечения, сократить время до наступления конверсии культуры, и повысить долю эффективно излеченных больных, включая пациентов с деструктивными формами легочного туберкулеза и массивным бактериовыделением;

раскрыта роль новых укороченных режимов лечения, как одного из основных компонентов пациент-ориентированного подхода, заключающаяся в научно обоснованном применении эффективной комбинации бедаквилина, линезолида, клофазимина, деламанида/левофлоксацина, которая позволяет сократить сроки химиотерапии до 9 месяцев среди больных туберкулезом с множественной

лекарственной устойчивостью как с сохраненной чувствительностью к фторхинолонам, так и без нее, демонстрируя эффективность более 80%, низкую долю серьезных побочных реакций (9%) и низкий уровень рецидивов заболевания через 12 месяцев после излечения (1,5%);

изучена взаимосвязь между применением 4-х компонентного режима химиотерапии и клиническими исходами лечения, временем наступления конверсии культуры мокроты, а также причинно-следственные взаимосвязи применения новых режимов лечения с развитием нежелательных явлений различного спектра. Показано, что укороченные режимы химиотерапии также высокоэффективны и безопасны для пациентов с деструктивными формами туберкулеза, включая пациентов с ВИЧ-инфекцией, хроническим вирусным гепатитом С;

проведена модернизация алгоритмов оказания медицинской помощи в противотуберкулезных учреждениях и совершенствование системы фармаконадзора в местах проведения исследования на основании полученных результатов безопасности лечения.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны и внедрены 4-х компонентные безынъекционные режимы химиотерапии для повышения эффективности лечения туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью (с включением левофлоксацина + бедаквилина + линезолида + клофазимина) и пре-широкой лекарственной устойчивостью (с включением бедаквилина + линезолида + клофазимина + деламанида) длительностью 9 месяцев; внедрен активный фармаконадзор в отношении новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов, основанный на результатах клинических исследований, а также разработаны алгоритмы раннего выявления и предотвращения серьезных побочных реакций. Результаты диссертационного исследования используются в следующих противотуберкулезных учреждениях: Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Архангельской области «Архангельский клинический противотуберкулезный диспансер», Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Владимирской области «Центр специализированной

фтизиопульмонологической помощи», а также в научно-исследовательской работе и учебном процессе на кафедре фтизиопульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет». В комплексе с другими публикациями, результаты диссертационного исследования использованы при обосновании сроков сокращения химиотерапии при разработке новой версии клинических рекомендаций «Туберкулез у взрослых» Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2024 года;

определены перспективы практического использования результатов исследования: в качестве основы для дальнейшей оптимизации режимов терапии туберкулеза с множественной и пре-широкой лекарственной устойчивостью; увеличение пула пациентов, получающих безынъекционные режимы для повышения эффективности лечения; совершенствования системы фармаконадзора;

созданы практические рекомендации по применению комбинации доступных и эффективных противотуберкулезных препаратов на основании тестов лекарственной чувствительности, позволяющая достигнуть индикатора эффективности лечения Всемирной организации здравоохранения и Министерства здравоохранения Российской Федерации (более 80%);

представлены направления для внедрения активного фармаконадзора побочных эффектов (гепатотоксичность, кардиотоксичность, миелосупрессия, нейропатия) для раннего выявления и своевременного купирования побочных реакций, позволяющих повысить приверженность больных лечению и минимизировать риски инвалидизации.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты базируются на комплексном анализе клинических данных большой когорты больных (444 пациента с МЛУ/пре-ШЛУ-ТБ), полученных за длительный период времени (с 2010 по 2023 гг.) с применением набора валидированных методов исследования, а ведение пациентов осуществлялось в соответствии с методологией надлежащей клинической практики. База данных сформирована с применением сертифицированного оборудования, для анализа данных использованы современные статистические методы и пакеты прикладных программ статистической обработки;

теория о возможности сокращения сроков химиотерапии при повышении её эффективности и безопасности за счёт применения безынъекционных режимов химиотерапии с включением комбинации новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов имеет подтверждение в современных научных публикациях и согласуется с руководствами ВОЗ по лечению туберкулеза;

идея базируется на комплексном анализе исходов химиотерапии и профиля нежелательных явлений, полученных при активном мониторинге эффективности и безопасности у больных туберкулезом с множественной и пре-широкой лекарственной устойчивостью, а также обобщении отечественных и зарубежных публикаций, посвященных изучению инновационных подходов к химиотерапии и стратегиям повышения приверженности к лечению в рамках глобальной стратегии «Ликвидировать туберкулез»;

использованы сравнения авторских данных и результатов, ранее полученных отечественными и зарубежными специалистами по рассматриваемой теме исследования;

установлено качественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике. При этом получены принципиально новые научные данные для российской когорты пациентов в отношении эффективности и безопасности применения новых укороченных, полностью пероральных режимов лечения туберкулеза легких с множественной и пре-широкой лекарственной устойчивостью;

использована традиционная статистическая обработка результатов исследования с применением современного пакета прикладных статистических программ. Для сравнения характеристик и исходов лечения в группах сравнения использован критерий χ^2 -Пирсона. Для оценки влияния факторов риска на время наступления конверсии культуры использован регрессионный анализ Кокса. При оценке взаимосвязи между факторами риска и исходом химиотерапии применен логистический регрессионный анализ. Метод Каплана-Мейера использован для оценки времени до наступления конверсии культуры при применении новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов в режимах лечения. Объем исследования достаточен для получения достоверной информации, необходимой для обоснования выводов и практических рекомендаций.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах исследования: в систематическом анализе литературных источников, определении цели и задач научной работы, методологии и разработке дизайна исследования, в непосредственной курации больных туберкулезом с множественной и пре-широкой лекарственной устойчивостью, назначении изучаемых режимов химиотерапии и оценки их эффективности, осуществлении активного фармаконадзора. Автором самостоятельно получены, статистически обработаны и проанализированы результаты диссертационного исследования, подготовлены публикации по выполненной работе.

В ходе защиты диссертации были высказаны следующие критические замечания членом диссертационного совета доктором медицинских наук (3.1.26. Фтизиатрия), профессором Баласаниянц Гоар Сисаковной: Вызывает сомнение высокая эффективность лечения 9-ти месячного режима лечения и достижение целевого показателя в 80%, рекомендованного Поручением министра здравоохранения РФ №19 от 07.02.2023. Вероятно, группа исследования не включала всех тяжелых больных туберкулезом, что объясняет хорошие результаты лечения с применением комбинации новых противотуберкулезных и перепрофилированных препаратов. В отношении безопасности применения новых и перепрофилированных препаратов необъяснимо на мой взгляд меньшее количество нежелательных явлений при 12-ти месячном режиме в сравнении с 9-ти месячным режимом терапии. Поэтому я буду голосовать против.

Соискатель Химова Елена Сергеевна ответила на заданные ей вопросы, и привела собственную аргументацию: В соответствии с критериями невключения протокола исследования всего 5 тяжелых больных не включены в исследование из-за невозможности принимать пероральные препараты — бессознательное состояние, опухоль шеи, не корригируемые высокие показатели трансаминаз и почечная недостаточность. Не включенное небольшое количество больных не могло повлиять на высокие результаты эффективности лечения в большой исследовательской когорте больных туберкулезом. Разница в количестве нежелательных явлений препаратов в двух когортах исследования объясняется ретроспективным и проспективным анализом применения препаратов. В когорте 12-ти месячного лечения количество побочных эффектов было изучено

