

ОТЗЫВ
ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА
доктора медицинских наук
Самойловой Анастасии Геннадьевны

на диссертационную работу Гайда Анастасии Игоревны на тему:
«Мониторинг и лечение туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью
микобактерий в Архангельской области», представленную на соискание
научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 –
фтизиатрия

Актуальность темы

Для лечения больных туберкулезом с множественной и широкой
лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis* (далее - МЛУ/ШЛУ МБТ)
применяются дорогостоящие режимы химиотерапии в течение 18-24 месяцев.
Для достижения благоприятного результата терапия требует дополнительных
организационных мероприятий по предотвращению перерывов в лечении и
амплификации лекарственной устойчивости возбудителя. Эффективность
лечения больных туберкулезом с ШЛУ МБТ в большинстве исследований
показывает более низкие значения, чем у больных без дополнительной
резистентности к фторхинолонам и инъекционным препаратам резервного ряда,
что требует разработки новых подходов.

**Обоснованность и достоверность научных положений,
выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Обоснованность научных положений диссертационной работы
подтверждается включением большого массива научных публикаций по
тематике, как отечественных, так и зарубежных авторов. Работа проведена на
высоком методическом уровне. В рамках достижения цели и решения
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. Научные положения, выводы диссертационного исследования дают возможность дальнейшей разработки темы с оценкой результатов лечения больных ШЛУ-ТБ с применением комбинации новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов для уменьшения заболеваемости и смертности среди данной категории больных. Результаты диссертационного исследования можно использовать в других территориях Российской Федерации в практической деятельности для контроля за распространением ШЛУ-ТБ. Внедрение основных положений и выводов данного диссертационного исследования в практическую деятельность профильных учреждений здравоохранения позволит разработать наиболее эффективные схемы терапии для данной категории пациентов. Кроме того, результаты диссертационного исследования А.И. Гайда могут быть рекомендованы для включения в учебные программы по фтизиатрии для студентов и последипломного обучения врачей в образовательных учреждениях высшего профессионального образования.

Научная новизна исследования

К числу основных научных результатов, определяющих научную новизну диссертационного исследования, относятся следующие: усовершенствована система мониторинга за распространением ШЛУ-ТБ, определены риски развития ШЛУ-ТБ в период лечения больных МЛУ-ТБ, предложена оптимизация схем терапии больных ШЛУ-ТБ с использованием новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов. Таким образом, диссертационная работа обладает целым рядом принципиально новых научных результатов, полученных лично автором.

Структура диссертации

Диссертационная работа Гайда А.И. построена по классической схеме, имеет общепринятую структуру, изложена на 125 страницах, состоит из введения, 5 глав результатов исследований, заключения, выводов, практических

рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка используемых сокращений, списка литературы.

В списке литературы 127 источников, 87 отечественных и 40 зарубежных.

Текст иллюстрирован 37 таблицами, 13 рисунками.

Во введении диссертации автор достаточно полно отражает актуальность темы. Разработка мероприятий для предотвращения распространения туберкулеза широкой лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis* является одной из главных задач для достижения целевых показателей, предусмотренных Всемирной организацией здравоохранения в Глобальной стратегии по ликвидации туберкулеза к 2035 году.

Цель и задачи исследования логически обоснованы. Цель работы сформулирована четко - оптимизация режимов лечения туберкулеза, вызванного микобактериями с широкой лекарственной устойчивостью на основе изучения распространенности, причин формирования данной формы заболевания и результатов лечения. Из цели вытекают поставленные автором четко сформулированные задачи и раскрывающие поставленные в работе вопросы.

Первая глава диссертации посвящена подробному анализу литературы по данной проблеме. Автор подробно рассматривает вопросы эпидемиологической распространенности МЛУ/ШЛУ МБТ в мире и на территории Российской Федерации, формирования лекарственной устойчивости *M. Tuberculosis*. Во втором и третьем разделе главы освещены вопросы лечения больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в разных странах. Обзор литературы хорошо структурирован и обосновывает необходимость проведения данной диссертационной работы.

Во второй главе диссертации изложены материалы и методы исследования. В первом разделе автор подробно объясняет дизайн исследования для изучения причин формирования ШЛУ-ТБ. В исследование включены 1179 больных туберкулезом с МЛУ возбудителя, зарегистрированные для лечения в 2005-2011 гг. в Архангельской области. Во втором и третьем разделе приводится

подробная характеристика исследования результатов лечения больных туберкулезом с ШЛУ МБТ с включением в схему лечения амоксициллина с клавулановой кислотой и кларитромицина, а также новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов, в исследование включены 145 и 21 больной ШЛУ-ТБ соответственно. Использованный объем данных и статические методы достаточны для достижения цели и решения задач настоящего исследования.

Результаты собственных исследований изложены в трех главах диссертации. Соискателем проведено когортное ретроспективное исследование.

В третьей главе диссертационной работы автор подробно разбирает эпидемиологическую ситуацию по ШЛУ-ТБ в Архангельской области с 2006 года. На основании своих исследований автор приходит к заключению, что заболеваемость ШЛУ-ТБ в Архангельской области не уменьшается, а более 50 % больных умирает от туберкулеза. Основной причиной формирования ШЛУ-ТБ является прерванное и безуспешное лечение МЛУ-ТБ. Описаны результаты лечения всех больных ШЛУ-ТБ и отдаленные результаты лечения больных МЛУ-ТБ в зависимости от количества принятых доз противотуберкулезных препаратов, что придает главе дополнительную ценность. Автор показывает, что больному достаточно принять всего 300 доз лекарственных препаратов.

В четвертой главе диссертации автор приводит результаты сравнительного анализа результатов лечения больных туберкулезом с ШЛУ МБТ с включением в схему лечения амоксициллина с клавулановой кислотой и кларитромицина и больных ШЛУ-ТБ, которые находились на симптоматическом лечении. Автор доказывает, что эффективность данной схемы химиотерапии низкая 33,7%, а процент умерших от туберкулеза высок и составляет 51,5 %.

Пятая глава диссертации посвящена изучению эффективности лечения больных ШЛУ-ТБ с включением в схему лечения новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов. Автор доказывает, что использование новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов (бедаквилин, деламанид, клофазимин, линезолид, имипенем+циластатин) повышает эффективность лечения больных ШЛУ-ТБ до

61,9% и снижает смертность до 4,7%, а новые и перепрофилированные препараты имеют приемлемый профиль безопасности.

В заключении диссертационной работы автором отражены основные положения диссертации и приведен анализ результатов проведенных исследований, который подводит к выводам и практическим рекомендациям, вытекающим из работы. Предложен комплекс мероприятий для снижения заболеваемости и смертности больных ШЛУ-ТБ, который направлен на снижение распространения ШЛУ-ТБ и оптимизацию лечения данной категории больных.

В целом диссертационная работа написана на высоком научном уровне, с применением принципов доказательной медицины. Содержание диссертационной работы показывает, что задачи, поставленные во введении, успешно решены, цель исследования достигнута. Диссертационное исследование вызывает неподдельный профессиональный интерес, в связи с чем, возникают следующие вопросы:

1. Каковы причины безуспешного лечения больных ШЛУ-ТБ при назначении схем терапии с использованием новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов?

2. Какая длительность лечения является оптимальной для больных ШЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ?

3. Какое минимальное число эффективных препаратов должна содержать схема терапии ШЛУ-ТБ для достижения благоприятного результата?

Выводы и практические рекомендации сформированы автором четко, логичны и соответствуют поставленной цели и задачам научной работы. Рекомендации могут быть использованы в деятельности практических врачей. Научная новизна и достоверность полученных автором результатов не вызывают сомнения. Работа открывает новые возможности в решении проблемы туберкулеза с ШЛУ МБТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа Гайда Анастасии Игоревны на тему: «Мониторинг и лечение туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий в Архангельской области» представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – «Фтизиатрия» является законченным, самостоятельным, научно-квалификационным исследованием, содержащим новое решение актуальной проблемы – улучшение эпидемиологической ситуации по распространению туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью *M. Tuberculosis*, имеющее важное научное и практическое значение. Диссертационное исследование соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия.

Официальный оппонент
Доктор медицинских наук
Первый заместитель директора
Федеральное государственное бюджетное
учреждение «Национальный медицинский
исследовательский центр фтизиопульмонологии
и инфекционных заболеваний» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

11.11.2019

А.Г. Самойлова

Сведения об официальном оппоненте

Ф.И.О.	Самойлова Анастасия Геннадьевна
Ученая степень, ученое звание	доктор медицинских наук
Место работы	федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Должность	первый заместитель директора
Контакты	127473, г. Москва, ул. Достоевского д. 4 корп. 2 +7 (495) 681-84-22 a.samoilova.nmrc@mail.ru

Подпись А.Г. Самойловой «Заверяю»
начальник отдела кадров ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России

«11» ноября 2019 г.



С.А. Чублукова