

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский
государственный педиатрический

медицинский университет»
Минздрава России, доктор
медицинских наук, профессор



Р.А. Насыров

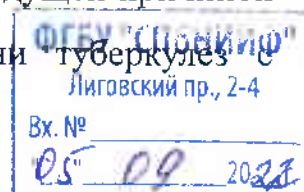
2022 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Лушиной Олеси Викторовны «Отдаленные результаты лечения пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом органов дыхания», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия.

Актуальность темы исследования

В настоящее время туберкулез остается распространенным и опасным инфекционным заболеванием, несмотря на динамику улучшения эпидемиологической ситуации на протяжении ряда лет. Сохраняющийся рост числа случаев заболевания с множественной (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ), по которым наша страна занимает одно из лидирующих мест в мире, является ведущей причиной низкой (менее 60%) эффективности лечения. В наши дни туберкулез



множественной лекарственной устойчивостью микобактерий можно без преувеличения назвать главной и наиболее острой проблемой фтизиатрии. Это одно из положений, обуславливающих актуальность диссертационного исследования О.В. Лушиной «Отдаленные результаты лечения пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом органов дыхания». Лекарственная устойчивость возбудителя требует увеличения как сроков основного курса лечения, так и его интенсивности с включением новых, более эффективных противотуберкулезных препаратов. Однако, даже, когда курс лечения признается эффективным, в легочной ткани остаются специфические и неспецифические изменения – основа для возможных рецидивов. Число рецидивов в последние годы растет, особенно среди больных с множественной лекарственной устойчивостью МБТ, в то время как современные научные исследования эффективности касаются, как правило, только основного курса химиотерапии, отдаленные результаты лечения в них не отражены. Рецидивы хуже поддаются лечению, характеризуются более распространенными и необратимыми морфологическими изменениями, способствуют росту эпидемиологически опасного «бациллярного ядра», имеют отрицательные социальные и экономические последствия. Отсутствие научно обоснованных подходов к профилактике рецидивов у больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом определяет актуальность и цель данной работы – улучшить эффективность лечения туберкулеза с МЛУ и ШЛУ МБТ путем разработки прогностических критериев развития рецидивов и алгоритма их предупреждения.

**Степень обоснованности и достоверности научных положений,
выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Для достижения цели были поставлены 3 задачи, включающие оценку результатов основного курса лечения пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом органов дыхания, изучение отдалённых результатов лечения больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом, в том числе после

хирургических методов лечения, выявление факторов риска неэффективного лечения и развития рецидивов туберкулеза, а также разработку алгоритма мероприятий по предупреждению рецидивов.

Дизайн исследования логичен, соответствует цели и задачам, а его графическое представление в виде схемы облегчает понимание. Автором проведено ретроспективное когортное исследование на основании анализа медицинских карт и рентгенологического архива 119 впервые выявленных больных лекарственно-устойчивым туберкулезом органов дыхания, состоящих на диспансерном наблюдении в СПб ГБУЗ «Межрайонный Петроградско-Приморский противотуберкулезный диспансер №3» за 2013 – 2019 гг. Выборка пациентов содержит репрезентативное количество наблюдений, достаточное для кандидатской диссертации. Наличие множественной и широкой лекарственной устойчивости возбудителя доказано современными молекулярно-генетическими и культуральными методами исследования. Отслежены результаты лечения пациентов, как на этапе проведения основного курса химиотерапии длительностью до 20 месяцев, так и в отдаленные сроки наблюдения в противотуберкулезном диспансере и в учреждениях первичной медико-санитарной помощи (до 6 лет). Детально представлена клиническая характеристика больных, рентгенологические синдромы, спектры лекарственной резистентности МБТ, сформированные режимы химиотерапии.

Первые две поставленные задачи исследования были выполнены в рамках сравнительного исследования, третья задача выполнена в качестве многофакторной модели рисков.

Для решения *первой и второй задач* были сформированы две группы, близкие по своим клиническим характеристикам: 1-я группа (основная) – 40 пациентов, получавших не менее пяти противотуберкулезных препаратов с учетом сохраненной к ним лекарственной чувствительности МБТ, включая новые препараты бедаквилин, тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат, либо линезолид; 2-я группа (сравнения) – 79 пациентов, получавших аналогичные 5-ти компонентные режимы, но без включения

вышеперечисленных препаратов. Всем больным проводилось современное комплексное клинико-рентгенологическое и лабораторное обследование (включая молекулярно-генетические методы), в соответствии с действующими клиническими рекомендациями, принятыми в период с 2013 по 2019 годы. Контрольные точки обследования пациентов были при поступлении в стационар, в середине интенсивной фазы лечения (через 4 месяца от начала химиотерапии), в конце интенсивной фазы лечения (через 8 месяцев от начала химиотерапии), и в конце основного курса лечения. Использованы классические во фтизиатрии критерии эффективности: сроки прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада, достижение клинического излечения, летальность, процент рецидивов.

Анализируемый материал статистически обработан в программе IBM SPSS Statistics Subscription. Для решения первой и второй задач данные анализировались с использованием описательной статистики, построения частотных таблиц и исследований с помощью критерия χ^2 , показателя отношения шансов и доверительных интервалов. По всем изученным показателям выявлено статистически значимое преимущество основной группы, что позволило сделать вывод, что эффективность интенсивной фазы и всего основного курса химиотерапии значимо выше у пациентов, получивших химиотерапию с включением препаратов тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат, бедаквилин, линезолид, в сравнении с группой контроля. Автором также статистически подтверждено положительное значение хирургического метода лечения, в результате которого ни у одного больного основной группы не было рецидива туберкулеза.

Для решения *третьей задачи*, которая касается выявления факторов риска неэффективного лечения и развития рецидивов туберкулеза, автором проанализировано 27 случаев рецидива туберкулезного процесса. В анализ включены 11 медико-биологических и социальных факторов, потенциально значимых для развития рецидива туберкулеза. Автором применен статистический метод Каплана-Майера (динамика развития рецидивов во

времени). По основным анализируемым признакам построены и представлены в диссертации графики безрецидивной выживаемости, наглядно иллюстрирующие влияние данного признака. Следует отметить, что обработка данных с использованием анализа выживаемости считается более высоким уровнем анализа, чем метод сравнения пропорций. Непосредственное влияние каждого из факторов риска на наступление рецидива туберкулеза, отдаленные результаты лечения исследовались с помощью многофакторного анализа – регрессионной модели Кокса, оценивающей шансы более раннего наступления события (рецидива) у пациентов в зависимости от наличия изучаемого предиктора. Доказано, что позднее выявление заболевания по жалобам, наличие сопутствующей патологии у пациентов (ВИЧ-инфекции), мужской пол, пребывание в пенитенциарных учреждениях, сохранение тонкостенные полостей в легких способствуют наступлению рецидива туберкулеза. Результаты исследования обсуждены в ходе работы, на основании чего были с высокой степенью достоверности сформулированы научные положения, обоснованы выводы и практические рекомендации. Таким образом, обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации О.В. Лушиной, не вызывают сомнений.

Основные положения диссертационного исследования доложены и обсуждены на конгрессе с международным участием, на общероссийских научных и научно-практических конференциях. Полученные в ходе диссертационного исследования результаты отражены в 13 публикациях, в том числе 5 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией Министерства образования и науки России для публикации материалов диссертаций на соискание ученых степеней кандидатов/докторов наук. Результаты исследования используются в лечебной работе и образовательной работе ведущих медицинских учреждений.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов, их значимость для развития фтизиатрии

Диссертационное исследование Лушиной О.В. обладает научной новизной, которое заключается прежде всего в том, что автором впервые изучена проблема влияния множественной и широкой лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза на отдаленные результаты лечения данной категории пациентов. Обосновано и подтверждено результатами клинического исследования повышение эффективности ближайших и отдаленных результатов лечения туберкулеза органов дыхания с лекарственной устойчивостью микобактерий у пациентов, получающих тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат, бедаквилин, линезолид, по сравнению с химиотерапией без включения данных препаратов. Доказано, что рецидивы туберкулеза реже возникали у пациентов, получавших препараты тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат, бедаквилин, линезолид. Автором обоснована, при наличии показаний для хирургического лечения, целесообразность решения вопроса об оперативном вмешательстве даже в конце основного курса лечения туберкулеза. Впервые на основании многофакторного анализа выявлены факторы риска рецидивов лекарственно-устойчивого туберкулеза: это позднее выявление заболевания по жалобам, наличие сопутствующей патологии у пациентов (ВИЧ-инфекции), мужской пол, пребывание в пенитенциарных учреждениях, сохранение тонкостенные полостей в легких. В результате изучения функции выживания впервые установлено, что к 20-му и 22-му месяцу наблюдения резко падает уровень безрецидивного течения, что диктует необходимость увеличения срока диспансерного наблюдения, по сравнению с принятым в настоящее время.

Полученные в диссертация результаты значимы как для практической (клинической) фтизиатрии, так и фтизиатрии как научной специальности. Практическое значение состоит в том, что сделанные выводы и рекомендации позволяют сокращать количество рецидивов путем проведения их профилактики, направлять усилия клиницистов на достижение не только

непосредственных, но и отдаленных результатов лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза, что будет иметь, помимо медицинского, социально-экономический эффект. Для практического здравоохранения важно обоснование в диссертации целесообразности и безопасности хирургического лечения остаточных полостей при лекарственно-устойчивом туберкулезе. Сохранение тонкостенных полостей в легких в конце лечения является доказанным фактором риска рецидива туберкулеза, что требует консультации торакального хирурга для последующего оперативного вмешательства. Разработанный алгоритм выявления рецидива у пациентов, наблюдающихся в III группе диспансерного наблюдения, прост, понятен и удобен для внедрения в практическом звене фтизиатрии, применение его в работе врача фтизиатра позволяет своевременно направлять пациентов на стационарное терапевтическое и плановое хирургическое лечение. Впервые установленные факторы риска возникновения рецидивов туберкулеза характеризуют наиболее уязвимые контингенты больных, которым требуется продлить сроки диспансерного наблюдения в III группе (клиническое излечение).

Основное значение для развития фтизиатрии, как науки, состоит в том, что диссертация вносит вклад в учение о рецидивах туберкулеза, область фтизиатрии, которой в последнее время уделяется незаслуженно мало внимания в научных исследованиях и на практике, что и стало одной из причин роста рецидивов. В этой связи представляется перспективным использованный автором методический подход с применением анализа выживаемости Каплана-Майера и многофакторной модели Кокса для дальнейшего углубленного изучения рецидивов, их причин и мер предупреждения.

Основные результаты диссертационного исследования используются в лечебной работе ФГБУ «СПб НИИ Фтизиопульмонологии» Минздрава России, СПб ГБУЗ «Межрайонный Петроградско-Приморский противотуберкулезный диспансер №3», включены в лекционные курсы учебного отдела ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Основные результаты диссертации, практические рекомендации предназначены для широко использования в практической работе врачей фтизиатров и врачей торакальных хирургов, оказывающих противотуберкулезную помощь пациентам с туберкулезом органов дыхания. Их целесообразно использовать в учреждениях противотуберкулезной службы Российской Федерации, на всех этапах оказания специализированной помощи: стационарном, санаторном, амбулаторном. Это позволит повысить качество оказания медицинской помощи больным с туберкулезом органов дыхания и уменьшить риски возникновения рецидивов туберкулеза. Необходимо также знакомить с результатами исследования специалистов общей лечебной сети (терапевтов, пульмонологов, реабилитологов и др.), под наблюдением которых находятся лица, перенесшие туберкулез, после снятия с диспансерного наблюдения.

Положения и рекомендации, сформулированные в диссертационном исследовании, целесообразно использовать в учебном процессе на кафедрах фтизиатрии и оперативной хирургии при подготовке врачей фтизиатров и врачей хирургов.

Диссертация является завершенной работой, написанной по общепринятому плану, хорошо оформлена и состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы, содержащий 182 источника, из которых 82 отечественных авторов и 100 зарубежных. Диссертация изложена на 103 страницах машинописного текста, содержит 10 таблиц и 23 рисунка.

Методология выполнения работы соответствует современным требованиям. Диссертационная работа написана самостоятельно, хорошим языком, обладает внутренним единством.

Автореферат и публикации полностью отражают основные положения диссертации.

В целом диссертация Лушиной О.В. оценивается положительно, принципиальных замечаний нет. При этом в процессе рецензирования диссертации к диссертанту появились вопросы, не умаляющие ценности проведенного исследования:

1. В пределах каких сроков Вы наблюдали пациентов (анализ безрецидивной выживаемости), были ли случаи рецидивов после снятия с диспансерного наблюдения?
2. Вы получили очень интересные и новые данные о "критических сроках" рецидивов – 20-22 месяца. Может быть, следовало включить эти данные в выводы?
3. В выводе номер 4 сказано, что в работе «выявлены наиболее значимые факторы риска, определяющие эффективность химиотерапии и влияющие на отдаленные результаты лечения», но сами факторы не перечислены.

Заданные вопросы и замечание не влияют на общую положительную оценку работы.

Заключение

Диссертационная работа Лушиной Олеси Викторовны на тему «Отдаленные результаты лечения пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом органов дыхания», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия, является самостоятельным, законченным научно-квалифицированным исследованием по актуальной проблеме, результаты которой вносят существенный вклад в решение научной задачи – повышение эффективности лечения туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий путем разработки прогностических критериев развития рецидивов и алгоритма их предупреждения.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Лушиной Олеси Викторовны полностью соответствует требованиям, изложенным в пунктах 9 и 10 раздела II «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (редакция Постановления Правительства РФ от 21.04.2016г. № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата/доктора наук. Автор – Лушина Олеся Викторовна заслуживает присуждение ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации « 30 » августа 2022 г, протокол №1.

Заведующая кафедрой фтизиатрии
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский
государственный педиатрический
медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук,
профессор

М.Э. Лозовская



Почтовый адрес:

194100, г. Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Адрес электронной почты:

spb@grpmi.org

Телефон: 8(812) 295-06-46