

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора  
Мишина Владимира Юрьевича на диссертационную работу  
Лушиной Олеси Викторовны «Отдаленные результаты лечения  
пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом органов дыхания»,  
представленную на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия

**Актуальность избранной темы диссертационной работы** Лушиной Олеси Викторовны обусловлена необходимостью изучения результатов отдаленного лечения пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом органов дыхания, и факторов, влияющих на эффективность терапии и возникновение рецидивов.

Терапия лекарственно-устойчивого туберкулеза несет в себе ряд проблем во всем мире. Эффективность лечения данных пациентов низкая, несмотря на внедрение бедаквилина (Bdq), тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората (Tpp), линезолида (Lzd) в клиническую практику за последние годы. И хотя число больных с рецидивом туберкулеза органов дыхания продолжает в последние годы снижаться, однако достигнутые результаты лечения до сих пор недостаточно высокие.

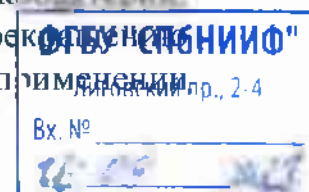
В литературе встречаются единичные публикации по отдаленным результатам терапии туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий, однако большая часть работ выполнялась по туберкулезу с лекарственной чувствительностью микобактерий.

Целью диссертационного исследования явилось улучшение эффективности лечения туберкулеза с МЛУ и ШЛУ МБТ путем разработки прогностических критериев развития рецидивов и алгоритма их предупреждения.

В исследовании поставлено три задачи, которые соответствуют заявленной цели, имеют теоретическое и практическое значение. Решение данных задач вносит вклад в улучшение эффективности лечения лекарственно устойчивого туберкулеза, а выявление факторов риска неблагоприятного течения туберкулеза способствует предупреждению развития рецидива.

### **Степень достоверности и новизны результатов исследования**

Проведенное Лушиной О.В. исследование имеет несомненную научную новизну. Автором представлены ближайшие и отдаленные результаты лечения пациентов с туберкулезом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий. Доказана значимо высокая эффективность терапии по прекращению бактериовыделения и закрытию полостей распада при применении



препаратов тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората, бедаквилаина, линезолида по сравнению с пролеченными пациентами без включения этих препаратов.

Автором с помощью метода Каплан-Майера показана динамика развития рецидивов в зависимости от установленных факторов риска: позднее выявление туберкулеза, сохранение остаточных полостей в конце основного курса лечения (ОКЛ), сопутствующая ВИЧ-инфекция, пребывание ранее в учреждениях закрытого типа (МЛС), использование химиотерапевтического лечения МЛУ-туберкулёза без включения препаратов тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората, бедаквилаина, линезолида. При дальнейшем построении модели многофакторной регрессии Кокса прямым пошаговым методом включения (условным LR) показано, что наибольшую значимость имеют два критерия: длительное пребывание в МЛС в анамнезе и сохранение тонкостенных полостей в легких к концу основного курса лечения.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций**

Обоснованность и объективность научных положений и рекомендаций, сформулированных в диссертационном исследовании, определяется использованием современных методологических подходов к решению поставленных задач. О достоверности полученных результатов свидетельствуют адекватные методы обследования больных и репрезентативное количество исследуемых пациентов (119 человек). Достоверность сделанных заключений подтверждается применением современных методов статистической обработки с использованием лицензионного программного обеспечения. Математический анализ проводился с использованием статистического пакета IBM SPSS Statistics Subscription, пакета прикладных программ на достаточном материале, что обеспечило достоверность представленных данных, которые позволили обосновать научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в настоящей диссертации.

Положения, выносимые на защиту, результаты и выводы являются научно обоснованными, логично следуют из материалов диссертации, основаны на прочной доказательной базе. Достоверность полученных результатов обеспечена адекватным объемом фактического материала, грамотным и детальным статистическим анализом.

Основные результаты диссертации представлены автором в 13 печатных работ, из них 5 – в рецензируемых научных изданиях, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Результаты работы обсуждены и доложены на научно-практических форумах различного уровня.

Научные положения соответствуют области исследования по специальности 3.1.26. Фтизиатрия (медицинские науки).

## **Общая характеристика работы, ее содержание и завершенность**

Диссертация имеет общепринятую структуру и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов, положенных в основу проводимых исследований, результатов собственных исследований, изложенных в главах 3 и 4, заключения, выводов и практических рекомендаций, перспективы дальнейших исследований, списка литературы, состоящего из 82 работ отечественных авторов и 100 — зарубежных. Диссертация изложена на 103 страницах машинописного текста, иллюстрирована 10 таблицами и 23 рисунками.

Диссертационная работа Лушиной О.В. выполнена с набором клинического материала на базе отделений ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава РФ, Санкт-Петербургского бюджетного учреждения здравоохранения «Межрайонный Петроградский-Приморский противотуберкулезный диспансер №3» Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга.

Результаты проведенного исследования основаны на обследовании впервые выявленных 119 пациентов с туберкулезом органов дыхания МЛУ и ШЛУ МБТ.

В первой главе автором проведен обзор современной отечественной и иностранной литературы по исследуемому вопросу. Проведенный анализ литературных источников охватывает характеристику противотуберкулезных препаратов нового поколения, схемы и принципы лечения туберкулеза органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, эффективности лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза, отдаленные результаты лечения, причин возникновения рецидивов туберкулезной инфекции. Обзор литературы написан стилистически грамотно, профессиональным языком и свидетельствует о знании автором современных научных исследований в изучаемой области.

Во второй главе даны характеристики материала и применяемых в исследовании методов. Первые две поставленные задачи исследования были выполнены в рамках сравнительного исследования, третья задача выполнена в качестве многофакторной модели рисков.

В когортном ретроспективном исследовании анализировалась медицинская документация всех впервые выявленных пациентов с туберкулезом органов дыхания, доказанной МЛУ и ШЛУ МБТ, за период 2013-2019 годы среди постоянного населения Петроградского и Приморского районов города Санкт-Петербурга.

В исследование было включено 119 человек, которые распределены по группам согласно задачам исследования. В главе представлены дизайн исследования, критерии включения и исключения пациентов и группы контроля, необходимые для оценки достоверности результатов, данные о структуре клинических форм, дана характеристика стандартных и дополнительных методов исследования, применяемых для решения его

задач. Полученные данные адекватно интерпретированы при помощи современных статистических инструментов.

В третьей главе представлены результаты ближайших и отдаленных результатов.

Оценивая эффективность применения исследуемых препаратов, всем пациентам, включенным в исследование, проводились контрольные обследования на 4, 8 месяцах лечения и по окончании ОКЛ. У пациентов, получающих в интенсивной фазе лечения тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат, бедаквилин, линезолид, эффективность лечения достоверно выше по критериям абациллирования и закрытию полостей деструкции. Основным курсом лечения был признан эффективным у большинства больных, в т. ч. с помощью хирургических методов лечения. Автором представлены результаты лечения интенсивной фазы и окончания основного курса терапии при использовании препаратов тиюреидоиминометилпиридиния перхлората, бедаквилина, линезолида по сравнению с пролеченными без включения этих препаратов. Доказано, что у пациентов, получавших вышеперечисленные препараты, ближайшие и отдаленные результаты лечения были значимо выше.

В четвертой главе проведен анализ возникновения рецидивов у пациентов из III группы диспансерного наблюдения.

Проанализированы медицинские карты пациентов, у которых был установлен рецидив специфического процесса в легких. При использовании метода Каплана-Мейера показана динамика развития рецидивов в зависимости от анализируемых факторов риска. Выявлены наиболее значимые факторы риска развития рецидивов: лекарственная устойчивость МБТ (МЛУ/ШЛУ МБТ); отрыв пациентов от наблюдения и лечения; использование режимов химиотерапии без включения препаратов бедаквилина, тиюреидоиминометилпиридиния перхлората, линезолид; наличие деструктивных изменений при выявлении пациента и сохранение тонкостенных полостей на фазе продолжения лечения, сопутствующие заболевания, в том числе наличие ВИЧ-инфекции; пребывание в учреждениях закрытого типа (МЛС);

Отдаленные результаты лечения и определение прогностических критериев развития рецидивов туберкулеза проводилось с помощью многофакторного анализа - регрессии Кокса.

Применение метода Каплана-Мейера и многофакторного анализа - регрессии Кокса позволило автору с достоверностью получить важные результаты. При использовании метода Каплана-Мейера автором показана динамика развития рецидивов в зависимости от анализируемых факторов риска.

Непосредственное влияние каждого из факторов риска на наступление рецидива туберкулеза исследовалось с помощью регрессионной модели Кокса.

Полученные результаты позволили Лушиной О.В. выявить наиболее

значимые факторы риска возникновения рецидива после окончания основного курса химиотерапии, что позволит предупредить возникновение рецидива у больных с множественной и широкой лекарственной устойчивостью

возбудителя. Применение метода Каплана-Мейера и многофакторного анализа - регрессии Кокса, используемые в работе, позволили сформулировать алгоритм диагностики предупреждения рецидива болезни.

В заключении Лушина О.В. кратко представила основное содержание работы, отразила наиболее важные результаты и выводы по главам, в данном разделе нашли отражение все разделы научного исследования.

Выводы работы соответствуют поставленным задачам, обоснованы материалами исследования и логично вытекают из результатов диссертационного исследования.

Сформулированные Лушиной О.В. практические рекомендации воспроизводимы и конкретны, имеют несомненную научно-практическую значимость для улучшения тактики ведения больных туберкулезом легких путем определения факторов риска возникновения рецидивов и возможность их предупреждения.

Диссертация Лушиной О.В. изложена грамотным доступным научным языком, оформлена в соответствии с необходимыми требованиями. Иллюстрации в виде таблиц, рисунков обеспечивают наглядность представленного материала.

Автореферат работы имеет традиционную структуру и полностью отражает содержание диссертации, соответствует требованиям ВАК Минобрнауки России.

Диссертационное исследование вызывает большой научный интерес.

Принципиальные замечания к диссертационной работе Лушиной О.В. отсутствуют.

### **Заключение**

Диссертация Лушиной Олеси Викторовны «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 законченной научно-квалификационной работой, в которой в результате проведенных автором исследований содержится решение актуальной научной задачи – повышение эффективности лечения и предупреждения рецидивов туберкулеза легких с МЛУ и ШЛУ микобактерий путем определения факторов риска и их предупреждения, что имеет существенное значения для фтизиатрии.

Диссертация Лушиной О.В. «Отдаленные результаты лечения пациентов с лекарственно устойчивым туберкулезом органов дыхания» по обоснованности основных положений и выводов отвечает критериям,

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 наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии  
федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего  
образования «Московский государственный  
медико-стоматологический университет  
им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, доктор медицинских наук,  
профессор

Мишин Владимир Юрьевич

29.08.2022

Почтовый адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская д.20, стр. 1

Телефон: +7 (495)-609-67-00

Адрес электронной почты: [mishin.vy@mail.ru](mailto:mishin.vy@mail.ru)

Официальный сайт: <https://www.msmsu>

Подпись В.Ю. Мишина «Заверяю»  
Ученый секретарь Ученого Совета  
МГМСУ им. А.Е. Евдокимова,  
доктор медицинских наук, профессор



Ю.А. Васюк

29.08.2022