

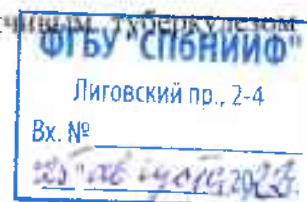
## ОТЗЫВ

официального оппонента, главного научного сотрудника Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза», доктора медицинских наук, профессора Демиховой Ольги Владимировны на диссертацию Лушиной Олеси Викторовны «Отдаленные результаты лечения пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом органов дыхания», представленную к официальной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия.

### Актуальность темы диссертационной работы

Туберкулез остается значимой проблемой общественного здравоохранения в России и мире, несмотря на то, что в последнее десятилетие отмечается прорыв в области научных исследований во фтизиатрии, касающихся изменений в области подходов к выявлению, диагностике и лечению туберкулёза, определённое улучшение эпидемиологической ситуации, связанное в том числе с разработкой и внедрением новых противотуберкулезных препаратов, активных и при лечении лекарственно-устойчивых форм заболевания. Но проблема туберкулёза не утратила своего значения т.к. растёт доля больных с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя заболевания как среди впервые выявленных, так и среди ранее леченных. Подбор, назначение и комбинирование новых противотуберкулезных препаратов является сложной задачей и требует постоянного изучения и совершенствования полученных знаний. Эффективность лечения пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом органов дыхания невысока, и в Российской Федерации за 2020 год не превышала 54%, при этом число больных с рецидивом туберкулеза легких остается на достаточно стабильном уровне. Представленных за последние годы публикаций по рецидивам туберкулеза недостаточно, в основном, они касаются лекарственно-чувствительных форм заболевания, поэтому особый интерес данной работы заключается в изучении отдаленных результатов лечения пациентов с доказанной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза, а также прогностических факторов, оказывающих непосредственное влияние на результаты терапии и возникновение рецидивов туберкулеза в условиях мегаполиса.

Диссертационная работа диссертация Лушиной О.В., посвященная изучению отдаленных результатов лечения пациентов с лекарственно-устой-



органов дыхания и разработке прогностических критериев развития рецидивов и алгоритма их предупреждения является актуальной и своевременной

**Целью исследования** явилось повышение эффективности лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя путем разработки прогностических критериев развития рецидивов и алгоритма их предупреждения.

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

Работа выполнена на высоком методическом уровне, что обеспечивает достаточную степень достоверности полученных результатов. Для осуществления поставленной цели автором сформулировано три задачи, планомерно вытекающие из поставленной цели. Три положения, выносимые на защиту, раскрывают содержание диссертационного исследования. Выводы и практические рекомендации логически связаны, аргументированы и соответствуют цели и задачам исследования. Основные результаты исследования опубликованы в рецензируемых изданиях и апробированы на конференциях. Достоверность полученных результатов обеспечена адекватно поставленной целью и задачами исследования, достаточным объёмом проанализированных данных, объективным статистическим анализом с использованием статистического пакета IBM SPSS Statistics Subscription. Автор разрабатывает прогностические критерии развития рецидивов туберкулёза с множественной лекарственной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя и научно-обоснованный алгоритм предупреждения рецидивов. Обоснованность изучения темы исследования подтверждается глубоким анализом отечественной и зарубежной литературы, посвященной этой теме. Все задачи, поставленные автором решены.

**Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Диссертационное исследование обладает научной новизной, которая заключается в обосновании и подтверждении результатами клинического исследования возможности повышения эффективности ближайших и отдаленных результатов лечения туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий у пациентов, получающих тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат, бедаквилин, линезолид, по сравнению с противотуберкулёзной химиотерапией без включения данных препаратов. Впервые доказано, что рецидивы туберкулеза достоверно реже возникали у пациентов, получавших препараты тиюреидоиминометилпиридиния

перхлорат, бедаквилин, линезолид и хирургические методы лечения. Впервые установлены факторы риска возникновения рецидивов туберкулеза: позднее выявление туберкулеза, сохранение остаточных полостей в конце ОКЛ, сопутствующая ВИЧ-инфекция, нахождение в учреждениях закрытого типа (МЛС), использование химиотерапевтического лечения МЛУ-туберкулёза без включения препаратов тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат, бедаквилин, линезолид.

Предложенный научно-обоснованный алгоритм выявления рецидивов туберкулеза у пациентов, переведенных в III ГДН, позволяет вовремя диагностировать рецидив заболевания и своевременно назначить необходимый спектр обследования и лечения.

### **Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов**

Значимость полученных Лушиной О.В. результатов заключается в разработке прогностических критериев развития рецидивов туберкулёза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя и научно-обоснованного алгоритма предупреждения рецидивов. Применение во фтизиатрической практике разработанных прогностических критериев развития рецидивов заболевания и алгоритма предупреждения этих рецидивов позволяет повысить эффективность лечения туберкулёза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют шифру научной специальности 3.1.26. Фтизиатрия (медицинские науки)

### **Оценка структуры и основного содержания работы**

Диссертационное исследование Лушиной О.В. построено по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, двух глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы исследования, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, состоящий из 82 отечественных авторов и 100 – зарубежных, изложено на 103 страницах машинописного текста. Диссертация иллюстрирована 10 таблицами и 23 рисунками. По построению, объему и изложению материала диссертация полностью соответствует требованиям ВАК.

Обзор литературы состоит из шести разделов. Автор в обзоре представила особенности клинического течения туберкулеза с МЛУ И ШЛУ МБТ, подробно

охарактеризовала противотуберкулезные препараты нового поколения, схемы и принципы лечения туберкулеза органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, провела анализ литературных данных по эффективности лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза, отдаленным результатам лечения, причинам возникновения рецидивов туберкулезной инфекции. Автор пришла к заключению о необходимости продолжения исследований по поиску причин рецидивов и разработке методов их прогнозирования и предупреждения.

Во второй главе представлен дизайн когортного, ретроспективного исследования, методология формирования исследовательской когорты, критерии включения. Дана подробная характеристика пациентов, включённых в исследование, анализируемых методов исследования, большое внимание уделено статистическим методам обработки данных, которые соответствуют современным требованиям.

В третьей главе представлены результаты ближайших и отдаленных результатов лечения пациентов туберкулёзом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя.

В основную группу и группу сравнения входили пациенты, которым в комплексной терапии МЛУ-туберкулёза применяли хирургическое лечение. Автор показывает, что у пациентов, получающих в интенсивной фазе комплексного лечения тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат, бедаквилин, линезолид, эффективность лечения была достоверно выше как по критерию прекращения бактериовыделения, так и закрытию полостей деструкций. Хирургическое лечение позволило добиться достижения клинического излечения и перевода в III ГДУ в ОI<sup>1</sup> - у 15,0% пациентов в основной группе и у 13,9% группе сравнения, что ещё раз подтверждает необходимость более широкого использования хирургического лечения в комплексной терапии больных туберкулёзом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Автор анализирует летальность в исследуемых группах. Смерть пациента во время курса лечения - в основной группе была в 2,5 раза ниже, чем в группе сравнения (12,5% и 30,4% соответственно). За время активного диспансерного наблюдения у пациентов основной группы смертей от прогрессирования специфического процесса и от других причин не было. В группе сравнения этот период наблюдения от прогрессирования туберкулезного процесса зарегистрирована смерть у 5 человек (6,3%), Прервали курс химиотерапии в основной группе и группе сравнения одинаковое количество пациентов, около 5,0% , что подтверждает безопасность и удовлетворительную переносимость включения в курс химиотерапии тиюреидоиминометилпиридиния перхлората, бедаквилина и линезолида. Анализ данных исследования, приведённый в третьей главе, свидетельствует о

повышении эффективности лечения при включении тиюреидоиминометилпиридиния перхлората, бедаквилина и линезолида в комплексную терапию пациентов с туберкулёзом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Это подтверждается и анализом отдалённых результатов лечения больных МЛУ и ШЛУ туберкулезом органов дыхания: рецидивы значительно чаще развивались в группе сравнения у пациентов, у которых в режиме химиотерапии данные препараты не использовались.

В четвёртой главе автор приводит результаты исследования прогностических факторов возникновения рецидивов на основании изучения медицинских карт 27-ми пациентов, у которых был установлен рецидив специфического процесса в легких. Оценка времени до наступления рецидива (безрецидивная выживаемость) у пациентов проводилась по методу Каплана-Мейера. Отдаленные результаты лечения, определение прогностических критериев развития рецидивов туберкулеза проводилось с помощью многофакторного анализа - регрессии Кокса. В целом, оценка Каплана-Мейера применяется для оценки закона распределения вероятностей и является некоторым аналогом эмпирической функции распределения применительно к неполным данным. Большое преимущество метода Каплана-Мейера и регрессионной модели Кокса состоит в том, что они справляются с цензурированными данными т.е. учитывается, что пациенты могут выбывать в ходе эксперимента. Применение метода Каплана-Мейера, как и многофакторного анализа - регрессии Кокса является достоинством диссертационной работы, т.к. позволило автору на сравнительно небольшом количестве исследований с достоверностью получить важные результаты. При использовании метода Каплана-Мейера автором показана динамика развития рецидивов в зависимости от анализируемых факторов риска. В анализ включены следующие факторы риска: спектр лекарственной устойчивости МБТ (МЛУ/ШЛУ МБТ); отрыв пациентов от наблюдения и лечения; использование препаратов тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат, бедаквилин, линезолид, либо режимов химиотерапии без их включения; оперативное лечение; наличие деструктивных изменений при выявлении пациента и тонкостенных полостей на фоне длительного прекращения бактериовыделения в конце основного курса лечения; позднее выявление (по жалобам); наличие ВИЧ-инфекции; длительное нахождение в учреждениях закрытого типа (МЛС); пол пациента (м – мужской, ж – женский) и возраст; назначение химиотерапии по I или III режимам, до назначения IV, либо V режима.

Непосредственное влияние каждого из факторов риска на наступление рецидива туберкулеза исследовалось с помощью регрессионной модели Кокса. Таким образом, достоверно значимыми факторами риска, влияющими на возникновение рецидива

лекарственно-устойчивого туберкулеза, оказались: наличие симптоматики при выявлении, мужской пол, ВИЧ-инфицированность, пребывание в местах лишения свободы, а также сохранение тонкостенных полостей в легких к концу основного курса лечения. Наибольшую значимость имеют два критерия: пребывание в местах лишения свободы и сохранение тонкостенных полостей в легких к концу курса лечения.

На основании полученных данных автор обозначает типичный портрет пациента с рецидивом лекарственно-устойчивого туберкулеза органов дыхания и указывает, что риск рецидива туберкулеза органов дыхания многократно возрастает к двадцатому месяцу лечения. Полученные данные позволяют соблюдать тактику выявления рецидива туберкулеза у пациентов, переведенных в III группу диспансерного наблюдения (ГДН), Предложенный автором алгоритм для выявления рецидива туберкулеза у пациентов, переведенных в III ГДН, позволяет ускорить диагностику рецидива и т.о. ускорить начало терапии.

В заключении подведены итоги диссертационной работы. Выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам и вытекают из данных, полученных в результате научного исследования. Практические рекомендации логично и лаконично сформулированы согласно полученным данным, но желательно было бы их больше конкретизировать для использования во фтизиатрической практике при оказании помощи больным, страдающим туберкулёзом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя.

### **Конкретные рекомендации по использованию выводов и результатов диссертации**

Результаты диссертационного исследования Лушиной Олеси Викторовны могут использоваться в учреждениях противотуберкулёзной службы в процессе осуществления противотуберкулёзной химиотерапии у впервые выявленных и ранее леченных больных туберкулёзом лёгких. Полученные автором данные могут использоваться в учебном процессе кафедр фтизиатрии в т. ч. и постдипломного образования медицинских ВУЗов в преподавании раздела «Химиотерапия туберкулёза». Основные результаты исследования используются в лечебной работе ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, СПб ГБУЗ «Межрайонный Петроградско-Приморский противотуберкулёзный 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.

### **Личный вклад**

Автором диссертации проведен поиск и анализ отечественной и зарубежной литературы, определены цель и задачи работы, самостоятельно разработан дизайн исследования, осуществлен анализ медицинской документации и рентгенологического архива 119 впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован автором самостоятельно. Автореферат диссертации соответствует требованиям к его оформлению, содержанию и выводам диссертации. Материалы диссертационного исследования доложены и обсуждены на всероссийских конференциях и конгрессах, а так же на ежегодных межрайонных научно-практических конференциях г. Санкт-Петербурга. Результаты диссертационного исследования отражены в 13 публикациях, в том числе 5 в рецензируемых научных изданиях, включенных в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций. Опубликованные результаты полностью отражают основные положения работы. Замечания редакционного и стилистического характера не умаляют ценности работы. Принципиальных замечаний к диссертационному исследованию нет.

### **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 законченной научно-квалификационной работой, в которой предложено решение важной, актуальной задачи – повышение эффективности лечения туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя путем разработки прогностических критериев развития рецидивов и научно-обоснованного алгоритма их предупреждения, что имеет важное научное и практическое значение для фтизиатрии.

Диссертационная работа Лушиной Олеси Викторовны на тему «Отдаленные результаты лечения пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом органов дыхания» по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, обоснованности основных положений и выводов отвечает критериям, изложенным в пункте 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  
главный научный сотрудник,  
советник директора Федерального  
государственного бюджетного научного  
учреждения «Центральный научно-исследовательский  
институт туберкулеза»  
доктор медицинских наук, профессор

Ольга Владимировна  
Демихова

Почтовый адрес: 107564, г. Москва, Яузская аллея, д.2,  
Адрес электронной почты: demikhova@mail.ru  
Телефон: +7(499)169-99-41

« 12 \_\_\_ » июля 2022 г.

Подпись главного научного сотрудника,  
д.м.н., профессора Демиховой О.В.  
«Заверяю»  
Учёный секретарь ФГБНУ «ЦНИИТ»,  
Канд. психол. наук

12.07.2022



Н.В. Зологова