

## ОТЗЫВ

официального оппонента, заведующего кафедрой фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора Бородулиной Елены Александровны на диссертацию Хохловой Юлии Юрьевны «Химиотерапия туберкулеза органов дыхания у детей из очагов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – Фтизиатрия

**Актуальность темы исследования.** В последние годы отмечаются выраженные положительные тенденции по снижению заболеваемости туберкулезом как всего населения Российской Федерации, так и детского населения. Основным фактором риска заболевания детей и подростков является контакт с больным туберкулезом бактериовыделителем. Помимо этого, дополнительные риски создают факторы социальной отягощенности и наличие соматической патологии. В последнее десятилетие значительно увеличилось и продолжается нарастание форм туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью *M. Tuberculosis* у взрослых. Очаги с такими пациентами требуют особого внимания, особенно при наличии в них детей и подростков. Особенности течения и лечения туберкулезной инфекции у детей из очагов с МЛУ/ШЛУ МБТ у источника инфекции требуют изучения. Проблеме химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей из очагов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя и посвящена диссертационная работа Хохловой Юлии Юрьевны, что делает ее актуальной и своевременной.

**Целью работы** является оптимизация химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей из очагов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью МБТ у источника инфекции путем разработки дифференцированных подходов к формированию режимов химиотерапии с учетом степени распространенности туберкулезного процесса. Задачи соответствуют поставленной цели, предвосхищая этапы исследования.

Методология выполнения работы соответствует современным требованиям, исследование на запланированных этапах осуществлялось методами, позволяющими сделать соответствующие выводы.

**Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации,** определяется адекватной постановкой задач исследования, которые позволили раскрыть все необходимые аспекты цели работы. Достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в ходе исследования, обеспечивается достаточным объемом и репрезентативностью выборок, корректным использованием современных статистических методов.

Положения, выносимые на защиту, логичны, последовательны, отражают цель и задачи исследования, выводы полностью согласуются с задачами исследования. Практические рекомендации сформулированы в соответствии с полученными результатами и могут быть использованы в реальной клинической практике.

**Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации** состоит в том, что очаги инфекции с МЛУ/ШЛУ МБТ, в которых проживали дети, заболевшие туберкулезом, по сравнению с очагами другого типа (без бактериовыделения у источника инфекции, с бактериовыделением и сохраненной лекарственной чувствительностью МБТ, а также наличием лекарственной устойчивости, кроме МЛУ/ШЛУ) являются эпидемически наиболее опасными и социально более отягощенными.

Доказано отсутствие влияния типа очага инфекции (без бактериовыделения, с бактериовыделением и различными данными теста на лекарственную чувствительность МБТ у источника инфекции, в том числе МЛУ/ШЛУ) на структуру клинических форм и характер течения туберкулеза у детей.

Впервые разработаны критерии оценки степени распространенности туберкулезных процессов у детей по данным компьютерной томографии органов грудной клетки.

Впервые разработаны дифференцированные подходы к формированию режима химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей на основании степени распространенности туберкулезного процесса у ребенка и данных о лекарственной чувствительности МБТ у источника инфекции.

**Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов** заключается в том, что предложены критерии оценки степени распространенности туберкулезного процесса у детей по данным компьютерной томографии органов грудной клетки, позволяющие формировать режимы химиотерапии, ориентированные на конкретного пациента. Предложены дифференцированные подходы к формированию режима химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей из очагов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью МБТ у источника инфекции с учетом распространенности туберкулезного процесса у ребенка и данных о лекарственной чувствительности МБТ у источника инфекции.

#### **Оценка содержания диссертации.**

Диссертационная работа построена по традиционному плану, изложена на 200 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, четырех глав, отражающих результаты собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, иллюстрирована 32 таблицами, 47 рисунками, 16 клиническими наблюдениями.

**Обзор литературы** состоит из трех разделов, отражающих запланированный дизайн работы. Представлены современные данные по понятию «Очаг туберкулеза» и его значению в распространении заболевания. В разделе показана положительная динамика эпидемических показателей начиная с 2012 года. На 2015 год на долю детей в возрасте до 15 лет

приходится около 10% от всех новых случаев заболевания туберкулезом в мире, но доля МЛУ-ТБ среди впервые выявленных больных возросла с 13,0% в 2009 г. до 29,3% в 2018 г. В разделе представлены работы последних пяти лет и отражают данные авторов из разных регионов. Все авторы сходятся в одном, что заболеваемость детей из контактов в десятки раз превышает показатель общей заболеваемости детского населения. В обзоре изложены общие принципы химиотерапии туберкулеза с историческим аспектом. Научных разработок, направленных на поиск оптимальных режимов химиотерапии у детей и подростков из очагов с МЛУ МБТ недостаточно. Раздел по современным представлениям о распространенности туберкулезного процесса у детей включает данные по особенностям течения туберкулеза органов дыхания в разные исторические периоды, делая акцент на работы последних лет и современным возможностям диагностики, особенно с применением компьютерной томографии.

Для написания обзора литературы диссертант использовал 159 источников, в том числе 131 отечественных и 28 зарубежных авторов. В списке литературы представлены работы последних 3-5 лет, при этом большинство из них это высокорейтинговые специализированные журналы. Надо отметить, что в работе много ссылок на работы до 90-годов прошлого века. Часть цитируемых работ, особенно методические пособия, больше представляют исторический интерес, а не научный, возможно их количество можно было сократить. Текст хорошо структурирован, чувствуется, что автор хорошо владеет проблемой, выделяя малоизученные или спорные вопросы, которые и легли в основу работы.

*Глава «Материалы и методы исследования»* отражает весь дизайн работы. Проведено когортное проспективное исследование в период с 2012 по 2018 гг. Основным объектом исследования явились 190 детей с активным туберкулезом органов дыхания из очагов туберкулезной инфекции, дана очень подробная характеристика детей, включенных в исследование и принципы формирования групп. При этом характеристика детей

представляет практически главу собственных исследований, где подробно представлен как общий соматический, так и фтизиатрический статус, данные вакцинации и иммунодиагностики. Дизайн исследования дает четкие представления по главам работы.

В *главе 3* изучены эпидемиологические и социальные характеристики 174 очагов туберкулезной инфекции, в которых проживали дети, заболевшие туберкулезом органов дыхания и находившиеся на лечении в детском отделении ФГБНУ «ЦНИИТ» в 2012-2018 гг. Все очаги разделены на 4 группы в зависимости от бактериовыделения и лекарственной устойчивости у источника инфекции. Подробно представлены данные по группам очагов. Превалировал бытовой тип очагов инфекции (94,8%), среди которых большую часть составляли семейные очаги (77,0%). Во всех группах 40% и более был инфильтративный туберкулез. В 4 группе еще был фиброзно-кавернозный туберкулез легких (36,0%). По случаям смерти больных туберкулезом достоверных различий в изучаемых группах не выявлено.

Автор показал, что очаги туберкулезной инфекции, в которых проживали дети, заболевшие туберкулезом и имевшие до заболевания тесный семейный контакт, в социальном аспекте можно представить как очаги, в которых проживают семьи с низким уровнем дохода (54,0%), низким уровнем образования (49,4%), низкой медико-санитарной грамотностью (36,8%), часто неполные (36,2%), в достаточно высоком проценте случаев асоциальные (19,5%). Достоверно чаще это относится к 4 группе очагов туберкулезной инфекции. Глава иллюстрирована несколькими клиническими примерами, позволяющими практически оценить работу диссертанта.

По главе дается развернутое заключение. Не выявлено достоверных различий между очагами без бактериовыделения и с бактериовыделением у источника инфекции и очагами с различными результатами теста на лекарственную чувствительность МБТ. И все же автор предлагает особо выделить очаги, в которых проживали больные туберкулезом, выделяющие

МБТ с МЛУ/ШЛУ, как эпидемически наиболее опасные и социально отягощенные и в дальнейшем это доказывает.

В *главе 4* рассматривается характеристика впервые выявленного туберкулеза органов дыхания у 190 детей от 3 до 12 лет, имевших до заболевания контакт при различных результатах микробиологического исследования мокроты у взрослых. Дети разделены на 4 группы по тому же принципу. Ведущей клинической формой являлся туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, во всех группах более 50%. В главе также представлены клинические примеры. Результаты анализа структуры клинических форм туберкулеза органов дыхания, фаз туберкулезного процесса и клинико-лабораторных проявлений заболевания показали отсутствие различий туберкулезного процесса у детей из очагов с различными результатами микробиологического исследования мокроты у предполагаемого источника туберкулезной инфекции. Большая часть процессов была выявлена на этапе обратного развития специфического воспаления, реже в фазе инфильтрации (13,7%).

В *главе 5* представлены характер и степень распространенности изменений у детей с туберкулезом органов дыхания из очагов туберкулезной инфекции по данным компьютерной томографии органов грудной клетки. Степень распространенности туберкулезного воспаления – это критерий, который диссертант заложил в концепцию формирования режима химиотерапии у детей, не являющихся бактериовыделителями. Оценка эффективности проводимой химиотерапии у пациентов без бактериовыделения также может быть основана только на клинико-рентгенологических характеристиках процесса при динамическом наблюдении, в связи с чем крайне важно иметь четкие представления о характере изменений до начала химиотерапии. По данным компьютерной томографии органов грудной клетки поражение ВГЛУ было у 101 пациента, при этом одностороннее поражение наблюдалось достоверно чаще, чем

двустороннее. Большую часть впервые выявленных туберкулезных процессов у детей можно было отнести к «малым формам» – 56,8%.

В *главе 6* проведена оценка эффективности дифференцированных режимов химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей из очагов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя у источника инфекции. Отсутствие бактериовыделения у детей с активным туберкулезом органов дыхания, выявление заболевания на этапе начавшегося заживления (с признаками кальцинации), а также преимущественно незначительная распространенность процесса, не имеющая аналогов среди взрослых контингентов больных туберкулезом, диктуют необходимость разработки индивидуальных подходов к химиотерапии у данной категории больных. Стандартные режимы химиотерапии для этой категории пациентов включают ряд противотуберкулезных препаратов, имеющих возрастные ограничения.

Проведена оценка переносимости химиотерапии у детей, получающих различное количество противотуберкулезных препаратов в стартовой комбинации. Выделено 3 группы: 1 группа – химиотерапия проводилась с использованием 3 ПТП в схеме лечения (17 чел.); 2 группа – 4 ПТП (35 чел.); 3 группа – 5 ПТП (37 чел.). Неустраняемые побочные реакции, потребовавшие отмены препарата наблюдались в 30,3% случаев (27 чел.): амикацин отменен у 14 пациентов, капреомицин у 2 пациентов, протионамид – 7 пациентов, пипразинамид – 2 пациентов, циклосерин и левофлоксацин – по 1 пациенту.

Авторами разработан и клинически апробирован пациент-ориентированный способ формирования режима химиотерапии у детей из очагов туберкулезной инфекции (патент № 2704816 от 31.10.2019г)

Автором доказана эффективность использования 3 ПТП на протяжении всего курса химиотерапии при «малых формах», не уступающая результатам лечения с использованием 4 ПТП, и одинаковая эффективность применения как 4 ПТП, так и 5 ПТП при ограниченных процессах. Показана лучшая переносимость химиотерапии при использовании трех- и

четырёхкомпонентной комбинации препаратов по сравнению с пятикомпонентной. Правомочность использования дифференцированных подходов к проведению химиотерапии у детей с туберкулезом органов дыхания из очагов с МЛУ/ШЛУ МБТ у источника инфекции, основанных на характеристиках туберкулезного процесса у детей, доказана отсутствием рецидива заболевания через 1-3 года после завершения курса лечения.

Обсуждение результатов проведено корректно, сопоставляются собственные данные с полученными ранее отечественными и зарубежными учеными, что отражает суть работы и обеспечивает фундаментальность и практическую направленность результатов.

**Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.** Результаты исследования внедрены в практическую деятельность детско-подросткового отдела ФГБНУ «ЦНИИТ» и лекционный материал Учебного Центра ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза».

**Личный вклад автора.** Автором разработан дизайн исследования, создана электронная база данных, содержащая полные сведения о пациентах, включенных в диссертационное исследование. Автор осуществляла оценку степени распространенности туберкулезного процесса у детей с последующим выбором режима химиотерапии по разработанным критериям, проводила анализ эффективности лечения и переносимости противотуберкулезных препаратов. Автор проводила вызов на обследование пациентов после завершения курса химиотерапии, принимала личное участие в проведении и анализе результатов катamnестических обследований пациентов. По теме диссертации опубликовано 23 печатные работы, в том числе 10 в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации основных положений диссертаций на соискание ученых степеней. Получены 2 патента на изобретение: «Способ дифференцированной оценки степени распространенности патологического процесса у детей с первичными формами туберкулеза» № 2694201 от



09.07.2019г., «Способ формирования режима химиотерапии первичного внутригрудного туберкулеза у детей из очагов туберкулезной инфекции» № 2704816 от 31.10.2019г.

При этом в ходе оценки диссертации есть вопрос к диссертанту: В характеристике детей с туберкулезом органов дыхания показано высокая степень совпадения кожных диагностических тестов, с явным преобладанием выраженных положительных результатов с аллергеном туберкулезным рекомбинантным. Имеется ли корреляционная связь результатов проб с результатами устойчивости микобактерии, длительности контакта и массивности бактериовыделителя?

Заданные вопросы не умаляют ценности проведенного исследования.


В целом диссертация Хохловой Ю.Ю. оценивается положительно. Автореферат полностью соответствует тексту диссертации, содержит основные положения, выводы и практические рекомендации.

### **Заключение**

Диссертационная работа Хохловой Юлии Юрьевны «Химиотерапия туберкулеза органов дыхания у детей из очагов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – Фтизиатрия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненного автором исследования решена научная задача по оптимизации химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей из очагов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью МБТ у источника инфекции путем разработки дифференцированных подходов к формированию режимов химиотерапии с учетом степени распространенности туберкулезного процесса, что имеет существенное значение для фтизиатрии.

Работа Хохловой Юлии Юрьевны «Химиотерапия туберкулеза органов дыхания у детей из очагов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя», по актуальности избранной темы, степени

обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, их достоверности и новизне соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, с изменениями в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – Фтизиатрия.

**Официальный оппонент:**   
заведующий кафедрой  
фтизиатрии и пульмонологии  
ФГБОУ ВО «Самарский  
государственный медицинский  
университет» Минздрава России  
доктор медицинских, профессор

Елена Александровна Бородулина



Почтовый адрес: 443099, г. Самара, ул. Пионерская, д. 48, тел: 8-846-332-57-35; адрес электронной почты: [borodulinbe@yandex.ru](mailto:borodulinbe@yandex.ru)

Подпись д.м.н., профессора Бородулиной Елены Александровны, удостоверяю

Печать