

## О Т З Ы В

**официального оппонента доктора медицинских наук Старшиновой Анны Андреевны на диссертационную работу Хохловой Юлии Юрьевны на тему «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 диссертационной работы.**

В настоящее время, несмотря на стабилизацию эпидемиологической обстановки по туберкулезу, доля пациентов с лекарственной устойчивостью возбудителя (ЛУ) неуклонно растет. Россия по-прежнему остается страной с высоким бременем заболевания наряду с Китаем, Индией и другими странами (ВОЗ, 2019).

Высокий уровень распространения больных со множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (МЛУ/ШЛУ) у взрослых, без всякого сомнения, отражается на увеличении числа детей, которые заражаются и заболевают туберкулезом с ЛУ возбудителя. Особую группу составляют дети из контакта с данной категорией пациентов, которые заболевают в 80% случаев. В настоящее время во всем мире существует лишь условное представление о схемах превентивной терапии у данной категории детей, как и рекомендации по лечению туберкулеза, которое сопровождается приемом препаратов, не зарегистрированных в настоящее время в Российской Федерации. Сегодня нет данных об эффективности лечения туберкулеза у детей из контакта с больными туберкулезом с ЛУ МБТ с применением имеющихся схем терапии, что делает данное исследование крайне актуальными.

Подбор и проведение химиотерапии туберкулеза у детей представляет сложную задачу, связанную как с действующими нормативными документами, регламентирующими принципы химиотерапии, единые для всех возрастных

групп, так и с особенностями течения заболевания, которые не встречаются у взрослого контингента пациентов, а также обусловленную наличием возрастных ограничений к применению некоторых противотуберкулезных препаратов и отсутствием возможности микробиологического мониторинга, т.к. только около 6,0% детей являются бактериовыделителями.

Перечисленные выше проблемы имеют важное научное и практическое значение, что делает актуальным и крайне своевременным диссертационное исследование Хохловой Юлии Юрьевны, цель которого - оптимизировать подходы в химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей из очагов со множественной и широкой лекарственной устойчивостью МБТ у источника инфекции путем разработки дифференцированных подходов к формированию режимов химиотерапии с учетом степени распространенности туберкулезного процесса. Автором было сформулировано пять задач, соответствующих цели исследования, которые раскрыты в разделах диссертации. Решение данных задач вносит реальный вклад в повышение эффективности лечения больных туберкулезом детей из очага туберкулезной инфекции с лекарственной устойчивостью возбудителя.

#### **Оценка новизны, достоверность и ценность полученных автором результатов.**

Диссертационное исследование Хохловой Ю.Ю. обладает несомненной научной новизной и расширяет теоретические знания об особенностях течения туберкулеза у детей из очага туберкулезной инфекции с МЛУ/ШЛУ МБТ.

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

Теоретическая и практическая значимость работы заключается в предложенных Юлией Юрьевной критериях оценки степени распространенности туберкулезного процесса у детей, основанных на результатах лучевого комплекса обследования с применением компьютерной томографии органов грудной клетки, которые позволяют сформировать и дифференцированно подойти к выбору наиболее эффективного режима химиотерапии с учетом данных о спектре чувствительности микобактерий у источника заражения.

### **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.

Полученные в работе результаты основаны на репрезентативном клиническом материале исследования, которое включало 190 детей с активным туберкулезом органов дыхания из очагов туберкулезной инфекции (174 эпидемических очага с различными эпидемиологическими характеристиками, в том числе со множественной и широкой лекарственной устойчивостью МБТ у источника инфекции, с общим количеством источников инфекции – 233), находившихся на лечении в федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», что позволяет считать данные репрезентативными и достоверными.

Все полученные данные автором систематизированы, проанализированы и представлены в виде таблиц, рисунков и клинических примеров. Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций базируется на поставленной цели и задачах исследования с использованием принципов доказательной медицины, современных методов статистической обработки и результатов отдаленных наблюдений после завершения основного курса лечения. Объем клинических наблюдений и полнота проведенных исследований являются достаточными для получения достоверных и значимых результатов.

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. По мере представления материала исследования автором излагаются научно обоснованные обобщения, доказываются выдвинутые научные гипотезы.

Вышеизложенное позволяет заключить, что резюмирующие положения работы полностью обоснованы и достоверность результатов не вызывает сомнения.

Основные положения диссертации представлены на 8 научно-практических конференциях различного уровня и конгрессах.

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность детско-подросткового отдела ФГБНУ «ЦНИИТ» и в лекционный материал Учебного Центра ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза».

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. Также 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.

### **Личный вклад автора.**

Автором изучены научные публикации по теме исследования, разработан его дизайн проведен сбор материала для исследования, выполнен сравнительный анализ, обобщены полученные данные и научно обоснованы выводы, которые отражены в диссертации и автореферате.

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

Диссертация Хохловой Ю.Ю. построена по традиционному плану, изложена на 200 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который содержит 159 источников, в том числе 131 отечественных и 28 зарубежных авторов.

В обзоре литературы автор провела анализ опубликованных в исследованиях данных об эпидемической значимости работы в очагах туберкулезной инфекции, обозначила проблемы выявления больных и профилактики туберкулеза у детей из данной группы риска. Диссертантом представлены общие принципы химиотерапии туберкулеза, где акцентировано внимание на целесообразности использования персонифицированных подходов к проведению химиотерапии у детей с наличием множественной и широкой лекарственной устойчивости возбудителя, показаны преимущества использования компьютерной томографии в диагностике туберкулеза органов дыхания на современном этапе.

В главе «**Материалы и методы**» автором представлена характеристика клинических наблюдений и методов исследования, проведенных в период с 2012 по 2018 гг. В исследование было включено 190 детей в возрасте от 2 до 12 лет с активным туберкулезом органов дыхания из 174 очагов туберкулезной инфекции с различным спектром лекарственной чувствительности у 233 источников

инфекции. В главе представлены сведения о методах статистического анализа, которые были применены для получения результатов исследования.

В третьей главе собственных исследований **«Эпидемиологическая и социальная характеристика очагов туберкулезной инфекции»** автором проведен анализ эпидемиологической и социальной характеристики различных очагов туберкулезной инфекции (всего 174 очага). Выделено 4 группы очагов инфекции с различными микробиологическими характеристиками: 1 группа – 23 очага без бактериовыделения у источника инфекции (29 источников инфекции), 2 группа – 35 очагов с наличием бактериовыделения и сохраненной лекарственной чувствительностью МБТ у источника инфекции (45 источников инфекции), 3 группа – 25 очагов с наличием бактериовыделения и лекарственной устойчивости МБТ, кроме МЛУ/ШЛУ МБТ (34 источника инфекции), 4 группа – 91 очаг с наличием бактериовыделения с МЛУ/ШЛУ МБТ (125 источников инфекции). Анализ эпидемиологической оценки очагов инфекции показал, что в изучаемых очагах по ряду показателей различий не выявлено. Среди взрослого контингента больных инфильтративный туберкулез явился наиболее часто встречающейся клинической формой: 1 группа – 44,8%, 2 группа – 60,0%, 3 группа – 50,0%. 4 группа – 23,0%. Однако проведенное исследование показало, что очаги с МЛУ/ШЛУ МБТ у источника инфекции являются более отягощенными, т.к. именно в этих очагах высока доля фиброзно-кавернозного туберкулеза легких – 41,7% случаев. При изучении социальных факторов риска показано, что неполный состав семьи и низкий уровень медико-санитарной грамотности (46,2% и 48,4%), отмечаемый в группе МЛУ/ШЛУ МБТ, явился определяющим фактором риска в развитии заболевания. Глава иллюстрирована 4-мя клиническими примерами.

В четвертой главе **«Характеристика туберкулеза органов дыхания у детей из очагов туберкулезной инфекции»** автором проведена оценка структуры клинических форм туберкулеза органов дыхания, фаз туберкулезного процесса, проведен анализ клинических и лабораторных проявлений заболевания у детей из различных очагов туберкулезной инфекции. Установлено

отсутствие различий в течении туберкулезного процесса у детей из различных очагов туберкулезной инфекции. Показано, что основной клинической формой туберкулеза органов дыхания во всех изучаемых группах явился ТВГЛУ – 53,2%, на очаговый туберкулез приходилось - 32,6%, другие клинические формы были выявлены в 14,2% случаев. Большая часть специфических процессов была выявлена на этапе обратного развития, т.е. с признаками начинающейся кальцинации (60,0%). Осложненное течение заболевания было выявлено в 38,4% случаев. В большинстве случаев заболевание у детей протекало бессимптомно (80,5%). При поступлении в отделение симптомы интоксикации были выявлены у большинства детей (80,0%), в основном незначительной и умеренной степени (43,4% и 54,0%), а изменения в клиническом анализе крови были отмечены у 76,3% пациентов и чаще всего являлись незначительными. Глава иллюстрирована 3-мя клиническими примерами.

Пятая глава диссертации **«Оценка степени распространенности туберкулезного процесса у детей по данным компьютерной томографии органов грудной клетки»** посвящена разработке критериев оценки степени распространенности туберкулезного процесса, который автором заложен в концепцию формирования режима химиотерапии у детей, не являющихся бактериовыделителями. Анализ результатов компьютерной томографии органов грудной клетки позволил выделить «малые формы», которые составили 56,8%, ограниченные процессы – 21,6% и распространенные процессы – 21,6%. Автором сделано заключение о распространенности туберкулеза органов дыхания и о возможности считать ограниченным по результатам лучевого комплекса обследования при любых клинических проявлениях заболевания у детей. Отмечено, что при туберкулезе внутригрудных лимфатических узлов и первичном туберкулезном комплексе в первую очередь имело значение количество измененных групп ВГЛУ и их размер, а при очаговом и инфильтративном туберкулезе легких – протяженность и объем поражения.

В шестой главе **«Оценка эффективности дифференцированных режимов химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей из очагов с**

**множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя у источника инфекции»** проведена оценка эффективности предложенных дифференцированных режимов химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей из очагов со множественной и широкой лекарственной устойчивостью МБТ у источника инфекции с использованием различного количества противотуберкулезных препаратов в стартовой комбинации, а также продолжительности лечения в зависимости от степени распространенности туберкулезного процесса у ребенка. Отдаленные наблюдения за детьми с различной степенью распространенности туберкулеза органов дыхания проводились на протяжении 3 лет после окончания лечения. Автором выделено три группы пациентов: с «малыми» формами туберкулеза органов дыхания – 33 чел., ограниченными процессами – 39 пациентов, распространенными – 17 человек. В 1 и 2 группах были использованы по 2 альтернативных режима химиотерапии: в 1 группе - с использованием 3 противотуберкулезных препаратов (ПТП) в течение всего периода лечения и 4 ПТП в стартовой комбинации и во 2 группе - с использованием 4 ПТП и 5 ПТП в стартовой комбинации. Распределение по подгруппам в каждой группе происходило методом рандомизации. В третьей группе использовали пять ПТП в стартовой комбинации, которую формировали с учетом теста на лекарственную чувствительность МБТ у источника инфекции. По клинико-рентгенологическим характеристикам туберкулезные процессы в подгруппах изучаемых групп были идентичны. Анализ эффективности проводимого лечения показал, что не выявлено достоверных различий при оценке клинико-рентгенологических показателей при использовании комбинации из 3 ПТП и 4 ПТП у большинства пациентов 1 группы. Купирование симптомов интоксикации происходило к 3 месяцам (80,0% и 78,6%), нормализация гемограммы к 2 месяцам была отмечена в 100,0% случаев, стабильная рентгенологическая картина на протяжении всего курса терапии отмечалась в 76,5% при использовании 3 ПТП и в 75,0% – при использовании 4 ПТП, положительная динамика была отмечена в 23,5% и 25,0% случаев соответственно. Анализ эффективности проводимого лечения во 2

группе между подгруппами показал, что достоверных различий при оценке клинико-рентгенологических показателей при использовании комбинации из 4 ПТП и 5 ПТП не выявлено. Купирование симптомов интоксикации происходило к 4 месяцам (85,7% и 78,6%), нормализация гемограммы - к 2 месяцам (75,0% и 62,5%), стабильная рентгенологическая картина на протяжении всего курса терапии отмечалась в 57,9% при использовании 4 ПТП и в 65,0% случаев – при использовании 5 ПТП, положительная динамика была отмечена у 42,1% и 35,0% соответственно. У пациентов 3 группы купирование симптомов интоксикации происходило к 5 месяцам лечения в 78,6% случаев, нормализация гемограммы - к 3 месяцам в 76,9%, положительная рентгенологическая динамика отмечалась в 82,4%, стабильная рентгенологическая картина – в 17,6% случаев. Сроки клинико-рентгенологической динамики явились определяющими в отношении продолжительности как интенсивной фазы лечения, так и общего курса химиотерапии, который зависел от фазы терапии и распространенности специфического процесса. Оценка переносимости противотуберкулезных препаратов показала, что нежелательные побочные реакции достоверно чаще возникали при использовании пятикомпонентной комбинации препаратов (67,6%) по сравнению с трехкомпонентной и четырехкомпонентной терапией (29,4% и 40,0% соответственно). Оценка эффективности предложенных дифференцированных подходов к проведению химиотерапии была доказана отсутствием рецидивов заболевания через 1-3 года после завершения основного курса лечения. Глава иллюстрирована 9-ю клиническими примерами.

В главе «**Заключение**» автором отражены все разделы диссертационного исследования с указанием наиболее важных данных, полученных в процессе работы. Выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам диссертации.

Принципиальных замечаний по диссертации Хохловой Ю.Ю. нет. Однако возникает несколько вопросов к диссертанту:

- были ли дети из контакта с больными туберкулезом с тотальной лекарственной устойчивостью возбудителя и какова была эффективность терапии у данной категории пациентов;
- чем обусловлен выбор сроков лечения детей из контакта с больными туберкулезом с широким спектром лекарственной устойчивости возбудителя;
- почему только в 5,2% случаев применялся линезолид в лечении детей с туберкулезом с ШЛУ МБТ;
- были ли опыт применения бедаквилина в лечении детей из контакта с больными с МЛУ/ШЛУ МБТ;

Автореферат соответствует тексту диссертации, отражает основные положения диссертационной работы, соответствует требованиям ВАК РФ.

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.16 – фтизиатрия и области исследования: пункты 2 и 3.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертация Хохловой Юлии Юрьевны на тему «Химиотерапия туберкулеза органов дыхания у детей из очагов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой в результате проведенных автором исследований содержится решение научной задачи – оптимизации химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей из очагов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя путем дифференцированных подходов к формированию режимов химиотерапии с учетом степени распространенности туберкулезного процесса, что имеет существенное значение для фтизиатрии.

По актуальности, научной новизне, практической значимости, объему клинических исследований, научно-методическому уровню, а также по структуре и объему диссертация Хохловой Юлии Юрьевны на тему «Химиотерапия туберкулеза органов дыхания у детей из очагов со

множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, соответствует требованиям п. 9, 10 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. №842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016г. №335), предъявляемых к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия.

Официальный оппонент:

Начальник управления научными исследованиями федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук

Старшинова Анна Андреевна

Почтовый адрес: 199034, Россия, Санкт-Петербург, Аккуратова д.2.; e-mail: [starshinova\\_aa@almazovcentre.ru](mailto:starshinova_aa@almazovcentre.ru), [starshinova\\_777@mail.ru](mailto:starshinova_777@mail.ru), ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России

Подпись руки А.А. Старшиновой заверяю.

Ученый секретарь ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им.В.А.Алмазова» Минздрава России

профессор



Недошивин А.О.

30.04.2020