

ОТЗЫВ

официального оппонента, заведующего кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктора медицинских наук, доцента Ольги Германовны Челноковой на диссертационное исследование Ураксиной Марии Владимировны на тему: «Оптимизация выбора режимов химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом легких» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия

Актуальность Эффективность лечения является важной проблемой фтизиатрии, которая влияет на эпидемиологию туберкулеза и является одной из причин, препятствующих достижению дальнейшего снижения заболеваемости и смертности от туберкулеза. Показатели излечения, в некоторых регионах РФ составляют всего 20%, в большинстве не превышают 50% среди впервые выявленных больных. Эффективными считаются показатели около 70-80%. ВОЗ подчеркивает необходимость дальнейшего совершенствования подходов к лечению. Повышение эффективности лечения больных туберкулезом является сложной комплексной задачей. Влияние на эффективность лечения множества факторов как со стороны макроорганизма, так и со стороны возбудителя туберкулеза, определяет актуальность научных исследований в данном направлении. Преодолению лекарственной устойчивости МБТ посвящено большинство работ по лечению. Формируются новые режимы химиотерапии, активно внедряются схемы с новыми противотуберкулезными препаратами. В Российской Федерации в 2022 году приняты новые клинические рекомендации в связи с появлением новых данных и необходимости внесения изменений в предыдущие и формирования новых подходов к лечению туберкулеза. Работ по оценке эффективности лечения по новым рекомендациям еще нет, вопросам лечения впервые выявленных пациентов на этапе формирования интенсивной фазы посвящено значительно меньше исследований, чем результатам лечения туберкулеза в целом. Регионы различаются между собой уровнем распространения лекарственной устойчивости и ВИЧ – инфекции. Необходима оценка новых подходов к лечению с учетом региональных особенностей.

Все режимы химиотерапии основаны на раннем определении лекарственной устойчивости МБТ к изониазиду и рифампицину. В тоже время вопросы лечения туберкулеза без бактериовыделения не поднимаются. Тем не менее, по нашим наблюдениям, эффективность лечения таких больных недостаточная.

Диссертационное исследование Ураксиной Марии Владимировны посвящено изучению лечения туберкулеза у впервые выявленных больных туберкулезом, анализу причин и предикторов смены режима химиотерапии, что актуально как для науки и практики фтизиатрии.

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

Диссертационное исследование имеет традиционное построение, соответствующее современным требованиям. Для достижения поставленной цели выделено 3 задачи, сформирован дизайн исследования, основанный на первичной медицинской документации участкового фтизиатра. В исследование включены все пациенты с впервые выявленным туберкулезом легких, что составило 111 человек. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом.

При проведении исследования использованы стандартные, общепринятые методы диагностики на этапе постановки диагноза и в течение интенсивной фазы лечения, что позволило реализовать поставленные задачи. Объем материала, статистическая обработка позволили автору получить новые результаты и сформировать положения, выносимые на защиту, сделать научно-обоснованные выводы, которые вытекают из содержания и отражают сущность диссертационного исследования. Диссертация иллюстрирована 25 таблицами и 17 рисунками, 2 клиническими примерами. Практические рекомендации обоснованы.

Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность полученных материалов обеспечена достаточным объемом проанализированных данных 111 пациентов, объем выборки достаточен, применялись стандартные подходы к диагностике и лечению с оценкой эффективности режима химиотерапии.

На защиту вынесены 3 положения. Положения, выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам диссертационного исследования и логически вытекают из результатов исследования.

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

В работе получены новые данные о частоте назначения стартовых режимов химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом в соответствии с клиническими рекомендациями («Туберкулез у взрослых», 2022 г.).

Впервые получены данные о предикторах смены режима химиотерапии в период интенсивной фазы дополнительно к лабораторным данным поиска микобактерий туберкулеза. Научная новизна подтверждается созданием зарегистрированной программы для ЭВМ № 2023613586 «Программа расчета вероятности лекарственной устойчивости при отсутствии бактериовыделения у впервые выявленных больных туберкулезом».

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов. В работе отражены сложности формирования схемы лечения на этапе интенсивной фазы, особенно при отсутствии микобактерий. Особую ценность представляет выделение группы с сопутствующей ВИЧ-инфекцией. Продемонстрирована работа разработанной автором формулы расчета вероятности смены режима химиотерапии для использования в реальной клинической практике.

Поднятая автором проблема лечения туберкулеза без бактериовыделения с высокой вероятностью лекарственной устойчивости имеет важное научно-практическое значение для повышения эффективности лечения больных туберкулезом, в том числе с помощью раннего назначения рациональных режимов химиотерапии.

Результаты исследования апробированы и внедрены в научную и практическую деятельность противотуберкулезного диспансера Самарской области и Тольяттинского городского противотуберкулезного диспансера. Результаты работы включены в программу обучения студентов при прохождении фтизиатрии на кафедре фтизиатрии и пульмонологии Самарского медицинского университета и используются при последипломном обучении врачей-фтизиатров, клинических ординаторов и аспирантов в ФГБОУ «СамГМУ» Минздрава РФ.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа построена по традиционному плану, написана на 134 страницах текста, содержит 25 таблиц, 17 рисунков. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы материалы и методы исследования, двух глав по результатам собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический список содержит 184 наименований источников, из которых 145 отечественных и 39 зарубежных авторов.

В разделе «Введение» достаточно обоснована актуальность темы диссертационного исследования, сформулированы цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту, апробация результатов, внедрение исследований, а также сведения о структуре и объеме диссертации.

Обзор литературы состоит из трех разделов. Представлены современные проблемы лечения туберкулеза легких, проблема постановки диагноза в случае отсутствия бактериовыделения и оценки эффективности лечения. Отражено влияние лекарственной устойчивости на формирование оптимального режима лечения у впервые выявленных пациентов. Проведенный литературный анализ продемонстрировал актуальность проводимого исследования.

Глава 2 представлен дизайн и методы исследования, отражены подходы к формированию режима химиотерапии, критерии включения и исключения в исследование. Методы исследования и лечения изложены достаточно подробно и доступно. Отдельно дана характеристика группы впервые выявленных пациентов с туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Большое внимание уделено методам диагностики поиска микобактерий туберкулеза. Дизайн исследования представлен в виде схемы, отражающей этапы исследования с подробным описанием и методами статистической обработки материала.

Глава 3 диссертации посвящена характеристике стартовых режимов лечения, назначаемых впервые выявленным пациентам с туберкулезом легких. Все режимы химиотерапии, назначаемые пациентам представлены

отдельными 5 подглавами и подробной характеристикой. В каждом разделе обоснован режим химиотерапии с характеристикой туберкулезного процесса. Показана динамика необходимости смены режима, что представляет особый научно-практический интерес.

Глава 4 диссертации отражает характеристику пациентов со сменой режимов в процессе интенсивной фазы лечения туберкулеза легких. Отдельно дана характеристика пациентов со сменой режима после начала стартовой терапии при наличии фактора ВИЧ-инфекция.

Инновационным подходом в настоящей работе для фтизиатра является использование доступных факторов прогнозирования для назначения режима химиотерапии.

В группе со сменой режима оказалось 25 пациентов из 111 впервые выявленных больных туберкулезом легких, что составило 22,52%. Наибольшее число смен произвели в группе лекарственно-чувствительного режима без бактериовыделения по результатам полученных данных результатов посева на жидкие и плотные среды. Более половины случаев смены режима терапии отмечалась у пациентов с инфильтративной формой туберкулеза легких, преобладающей среди впервые выявленных пациентов. Следует отметить, что при инфильтративном туберкулезе без смены режима химиотерапии было 78,5% пациентов в связи с определением лекарственной устойчивости микобактерий на этапе выбора режима с помощью МГМ-методов, в большинстве случаев, совпавших с культуральными, что показывает значительный вклад использование МГМ.

Подробно изучены и описаны переходы пациентов с исходного режима химиотерапии на режим, установленный в соответствии с полученными данными лекарственной устойчивости. Основные изменения режимов происходили на первом и третьем месяцах лечения при получении тестов лекарственной чувствительности на жидких и плотных питательных средах соответственно. Показывается сохранение значимой важности посевов на стандартную среду Левенштейна-Йенсена, в том числе для верификации диагноза. По результатам посевов на стандартную среду Левенштейна-Йенсена на 2 месяце лечения дополнительно к МГМ получены положительные результаты еще у 9 пациентов. К третьему месяцу лечения было верифицировано еще 5 случаев туберкулеза. Таким образом, из 46 пациентов, имевших ранее отрицательные данные обследования (бактериоскопию, ПЦР, посев на жидкую среду) у 14 пациентов МБТ выявлены культуральными методами. У меньшей части пациентов, получавших режим лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза выявлены МБТ с сохраненной чувствительностью. Наибольшие изменения в режимы после получения результатов вносились в группу лекарственно-чувствительного туберкулеза.

Интересен факт, что среди ВИЧ-инфицированных число бактериовыделителей составило всего 29%. При этом режим множественной лекарственной устойчивости был назначен в 39,58% случаев.

Проведено сравнение группы пациентов с коморбидной патологией ВИЧ/ТБ с группой пациентов с ТБ без ВИЧ. При анализе клинических форм

туберкулеза статистически значимых отличий в зависимости от ВИЧ-инфекции не выявлено. ВИЧ-инфекция рассмотрена как фактор риска, влияющий на смену режима химиотерапии. Смена режимов химиотерапии была у 13 из 25 пациентов с ВИЧ-инфекцией, что составляет 52% от общего числа смены режимов терапии у впервые выявленных пациентов ТБ/ВИЧ. Наибольшее число переходов в данной группе пациентов было на режим пре-ШЛУ, почти 70%. По результатам, несмотря на некоторое преобладание переходов на режим пре-ШЛУ у пациентов с ВИЧ-инфекцией, наличие ВИЧ-инфекции в результате данного исследования не показало достоверно значимого влияния на смену режима химиотерапии.

По результатам полученных данных автор поставил важную задачу по возможности оценки прогноза вероятности смены режима у впервые выявленных пациентов на этапе формирования режима химиотерапии. Для вычисления указанной вероятности использовали коэффициенты, полученные при статистической обработке методом логистической регрессии. В результате комплексного обследования всех пациентов были выделены 5 наиболее статистически значимых факторов. Используются современные методы математического анализа с применением ROC-кривой, отражающей вклад каждого из выделенных факторов, их специфичность и чувствительность.

На основе проведенного анализа была построена логистическая модель, позволяющая определить вероятность смены режима. С помощью программы, включающей в себя разработанную формулу, продемонстрирована возможность ее применения на клинических примерах.

В главе Обсуждение диссертант проводит аналитическое сравнение с работами, имеющими данные по современным подходам к лечению туберкулеза. Выделяет новизну проводимых исследований, показывая, что подобное исследование является первым на этапе начала использования новых клинических рекомендаций 2022 года, когда и была начата данная диссертационная работа.

В Заключении отражены все разделы диссертационного исследования, показана необходимость совершенствования индивидуальных подходов для прогнозирования эффективности лечения и персонализированного подхода. Полученные автором данные продемонстрировали, что учет значимых факторов, влияющих на эффективность лечения на начальном этапе при комплексном подходе к лечению туберкулеза легких, повысит эффективность противотуберкулезной химиотерапии и сократит сроки лечения. Оптимизация режимов лечения безусловно имеет экономический эффект.

Выводы и практические рекомендации соответствуют цели, задачам и вытекают из данных, полученных в результате научного исследования. Выводы обстоятельные, подтверждаются статистическими расчетами.

Практические рекомендации сформулированы согласно полученным результатам, они апробированы и могут быть широко использованы в

практической работе, в том числе программа для ЭВМ для повышения эффективности лечения больных без бактериовыделения.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты исследования могут использоваться в учреждениях противотуберкулезной службы, в стационарных отделениях, где пациенты находятся длительное время под наблюдением медицинского персонала. Полученные автором данные могут использоваться в учебном процессе для последипломного образования врачей фтизиатров. Рекомендуется широкое использование созданной автором программы для ЭВМ по оценке необходимости применения режимов лекарственно устойчивого туберкулеза при отсутствии бактериовыделения у впервые выявленных больных.

Личный вклад автора не вызывает сомнений и заключается в планировании, организации и проведении исследования, формулировании цели и реализации задач, написании диссертации. Материалы диссертации достаточно апробированы, представлены на научных конференциях Российского уровня. По материалам диссертации опубликовано 13 работ. Основные результаты диссертационного исследования представлены в 3 полнотекстовых статьях в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации основных научных результатов диссертационного исследования, имеющих шифр 3.1.26 Фтизиатрия. Автором также опубликованы 2 работы, включенных в международную базу цитирования Scopus. Получены свидетельство ФИПС о регистрации базы данных (2022 год), свидетельство о регистрации программы ЭВМ (2023г).

Диссертационное исследование проводилось в рамках научно-исследовательской работы кафедры фтизиатрии и пульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ «Поражение легких инфекционной этиологии. Совершенствование методов выявления, диагностики и лечения» (14.05.2021). НИОКТР № 121051700033-3.

Автореферат имеет традиционную структуру, достаточно отражает содержание диссертации.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Имеются небольшие ошибки при написании текста, не влияющие на восприятие работы и на значимость полученных результатов.

Имеются вопросы, не умаляющие достоинства работы:

1. В условиях реализации Клинических рекомендаций 2024 года сохраняется необходимость оптимизации режимов химиотерапии в объеме, предложенном автором исследования?
2. При расширении тестирования на лекарственную устойчивость молекулярно-генетическими методами к фторхинолонам у впервые выявленных больных будет ли сохранена актуальность определения предикторов смены режимов лечения, предложенных автором?

3. По каким причинам ВИЧ – инфекция не явилась предиктором для смены режимов лечения, хотя более чем в половине случаев лечение было изменено в связи с множественной лекарственной устойчивостью МБТ?
4. С какой частотой в исследуемых группах встречались нежелательные явления на противотуберкулезные препараты, требующие их отмены и смены режима лечения? И как соотносились пациенты с нежелательными явлениями с пациентами, у которых режимы были изменены в связи с лекарственной устойчивостью МБТ?
5. Какие результаты лечения в исследуемых группах, где было назначено лечение согласно предложенной программе оценки предикторов смены лечения и без оценки рисков, по критериям – закрытие полостей распада и клиническому излечению? Как повлияла предложенная методика прогнозирования смены режима лечения на данные результаты лечения?
6. Имеется ли необходимость мониторинга лекарственной устойчивости МБТ на территории с оценкой вероятности экзогенной суперинфекции лекарственно устойчивыми штаммами МБТ у пациентов без бактериовыделения при выявлении туберкулеза для рационального назначения схемы лечения или больше играет роль нерациональное использование фторхинолонов населением, как самостоятельно, так и врачами общей лечебной сети?

Заключение

Диссертация Ураксиной Марии Владимировны на тему: «Оптимизация выбора режимов химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом легких», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена важная и актуальная научная задача по повышению эффективности лечения больных туберкулезом легких путем оптимизация выбора режимов химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом легких, имеющая существенное значение для фтизиатрии.

По актуальности, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Ураксиной Марии Владимировны на тему: «Оптимизация выбора режимов химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом легких», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, соответствует требованиям п. 9 и 10 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (редакция от 21 апреля 2016 г. № 335), предъявляемым к диссертациям

на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Ураксина Мария Владимировна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия.

Официальный оппонент:

Заведующая кафедрой фтизиатрии,
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
"Ярославский государственный медицинский университет "
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук,
специальность 3.1.26. Фтизиатрия,
доцент


Челнокова Ольга Германовна

Почтовый адрес: 150000. г. Ярославль, Революционная 5.
Тел. (4852)484138.
E-mail chelnokova@bk.ru




С.Н.Тенетилова