

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента, доктора медицинских наук Ивановой Дианы Александровны на диссертацию Ураксиной Марии Владимировны «Оптимизация выбора режимов химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом легких», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26 - фтизиатрия**

### **Актуальность темы диссертационной работы**

Недостаточная эффективность этиотропной химиотерапии туберкулеза является одной из ключевых проблем современной фтизиатрии, с целым рядом негативных эпидемиологических, клинических, экономических последствий. При целевых показателях от 85% показатель эффективности лечения в самой благоприятной ситуации, при впервые выявленном процессе, в разных регионах России варьирует от 30% до 100%, в мире по данным ВОЗ составляет 60%. Основными препятствиями к повышению этих значений называют нарастающую множественную лекарственную устойчивость (МЛУ) возбудителя, распространение иммунодефицитных состояний и невозможность обеспечения непрерывного курса химиотерапии в силу плохой переносимости и низкой приверженности к лечению. Несомненно, что основные усилия по преодолению этих препятствий и в клиническом, и в эпидемиологическом плане должны быть направлены на «первичное звено» - впервые заболевшего пациента, без необратимых изменений легочной ткани, с меньшей вероятностью лекарственной устойчивости и большей мотивацией к лечению. Назначение адекватного режима на старте лечения у этих пациентов является залогом быстрого уничтожения и прекращения распространения возбудителя, максимальной репарации легочной ткани, предупреждения амплификации лекарственной устойчивости, рецидива и хронизации заболевания, позволяет значительно уменьшить затраты на лечение и реабилитацию. Адекватность режима подразумевает соответствие схемы спектру лекарственной чувствительности возбудителя. В то же время, данные о лекарственной чувствительности возбудителя у большинства впервые выявленных пациентов на стартовом этапе отсутствуют (в связи с особенностями процесса, недостаточной чувствительностью и длительностью получения лабораторных данных), что вынуждает ограничиваться эмпирическим назначением препаратов первого ряда на срок не менее месяца, с последующей коррекцией режима. Следует отметить, что

риски такой «нетаргетной терапии», связанные с потерей времени, прогрессированием и хронизацией процесса, расширением спектра устойчивости, неоправданными проблемами с переносимостью препаратов, дополнительным расходом ресурсов, особенно велики при высокой распространенности туберкулеза с МЛУ в регионе. Эти риски могут быть снижены при внедрении альтернативных способов прогнозирования МЛУ у больного перед началом химиотерапии на основе клинических и эпидемиологических критериев, до получения лабораторных данных. К таким способам, в частности, может быть отнесено выделение категории пациентов с «клинически установленной МЛУ» согласно новой редакции клинических рекомендаций 2024 года. Актуальность диссертационного исследования, направленного на поиск новых возможностей клинического прогнозирования лекарственной устойчивости в целевой популяции впервые выявленных пациентов, в условиях региона с высокой распространенностью МЛУ возбудителя, соответствует запросам современной фтизиатрической практики и не вызывает сомнений. Цель исследования сформулирована автором как оптимизация выбора режимов химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом легких.

Для выполнения поставленной цели было сформулировано и решено три взаимосвязанных задачи, свидетельствующих о последовательности в проведении исследования.

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

Результаты проведенного исследования позволили автору сформулировать три положения, выносимых на защиту. Все положения раскрыты в главах собственных исследований автора.

Степень обоснованности и достоверности научных положений подтверждается комплексным подходом к изучению проблемы, использованием корректных научных методов и достаточной выборки, проведением всех необходимых исследований (в первую очередь микробиологических) на сертифицированной аппаратуре, соответствующей международным требованиям и контролю качества. Для решения поставленных задач проанализированы результаты обследования и лечения 111 впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания в рамках проспективного исследования. Представлено обоснование всех научных положений, представленных в диссертации. Анализ полученных данных

включал корректное использование многомерных статистических методов. Научные положения диссертационного исследования соответствуют паспорту научной специальности 3.1.26 – фтизиатрия.

#### **Личный вклад автора в получение научных результатов.**

Диссертация является результатом самостоятельной работы автора - от этапа планирования исследования, постановки цели и задач до клинического и статистического анализа полученных результатов, подведения итогов, формулировки выводов и рекомендаций. Автор принимала непосредственное участие в обследовании, лечении и наблюдении больных туберкулезом - участников исследования.

**Научная новизна исследования** состоит в том, что автором впервые получены данные о частоте назначения стартовых режимов химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению туберкулеза, актуальными на период выполнения исследования. Впервые выявлены факторы, позволяющие прогнозировать наличие лекарственной устойчивости и необходимость оптимизации режима химиотерапии до получения микробиологических данных о лекарственной чувствительности возбудителя. Важно, что в число этих факторов впервые вошли наиболее значимые коморбидные заболевания у больных туберкулезом (хроническая обструктивная болезнь легких и вирусные гепатиты). Научный приоритет подтвержден фактом регистрации интеллектуальной собственности на два продукта – базу данных, позволяющую осуществлять мониторинг режимов лечения впервые выявленных больных, и компьютерную программу для оценки вероятности лекарственной устойчивости возбудителя у больных без бактериовыделения.

К достоинствам работы следует отнести детальный анализ принципов выбора стартовых режимов лечения и сложностей при формировании схем в условиях реальной клинической практики, в том числе при отсутствии доступной информации о лекарственной чувствительности возбудителя; качественное и корректное проведение логистического регрессионного анализа для выявления факторов смены режима; логическое осмысление полученных данных с оценкой вероятных дополнительных факторов (в частности, клинических маркеров устойчивости к фторхинолонам).

**Значимость результатов исследования для науки и практики и возможные конкретные пути их использования**

Результаты исследования М.В. Ураксиной имеют важное практическое значение. Автором впервые с доказательных позиций оценены клинические предикторы МЛУ возбудителя у впервые выявленных больных. Использование этих предикторов в качестве клинических «подсказок» при формировании схемы лечения у больных без бактериовыделения и явных анамнестических данных о лекарственной чувствительности у источника заражения высоко востребовано и дополняет клинические рекомендации 2024 года. Полученные данные предоставляют практикующему фтизиатру инструмент (в виде специальной компьютерной программы) для обоснованного выбора более «продвинутого» режима лечения в ситуации, когда данные микробиологического тестирования чувствительности возбудителя полностью недоступны. Своевременное начало более эффективной терапии в перспективе позволит увеличить эффективность и сократить сроки лечения. Кроме того, результаты исследования подтверждают необходимость использования препаратов с более широким спектром воздействия на МБТ при деструктивном процессе и определенном спектре коморбидных состояний. Результаты диссертационного исследования имеют значение для развития фтизиатрии как науки: они дополняют представление о клинических особенностях туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя; выявляют значение ХОБЛ и вирусных гепатитов как коморбидных заболеваний, связанных с особенностями течения и лечения туберкулеза, акцентируют необходимость персонализации лечения больных, возможной на основе доступных клинических данных.

Полученные выводы и рекомендации внедрены в клиническую практику двух противотуберкулезных диспансеров регионального значения, применяются в педагогическом процессе при обучении студентов, ординаторов и аспирантов на кафедре фтизиатрии и пульмонологии Самарского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации. Основные положения работы полностью отражены в 13 публикациях (в том числе 6 статей в рецензируемых изданиях, рекомендуемых для публикации научных результатов диссертаций, 2 в изданиях, индексируемых в международных базах данных); представлены на десяти научно-практических конференциях и конгрессах регионального, федерального и международного значения.

**Оценка содержания и оформления работы.** Диссертация построена

по традиционному плану; изложена на 134 страницах, включает введение, обзор литературы, 3 главы, посвященные материалам, методам и результатам собственных исследований, обсуждение и заключение, выводы и практические рекомендации. Список литературы содержит 184 источника, в том числе 145 отечественных и 39 зарубежных. Работа иллюстрирована 17 рисунками, 25 таблицами и двумя клиническими примерами.

Во **Введении** достаточно полно раскрыта актуальность, сформулированы цель и задачи исследования, представлены его научная новизна, теоретическая и практическая значимость.

В **обзоре литературы** освещены современные проблемы лечения туберкулеза легких; трудности подтверждения диагноза и своевременного начала эффективного лечения у больных с отсутствием бактериовыделения. Подчеркнута зависимость между ранним началом адекватной химиотерапии туберкулеза и результатами лечения. Отдельный раздел посвящен проблеме лекарственной устойчивости возбудителя и сравнительной оценке методов ее определения в контексте влияния на выбор схемы химиотерапии. Подробно проанализированы существующие подходы по определению стартового режима химиотерапии у впервые выявленных больных и оценке риска МЛУ при отсутствии убедительных микробиологических и/или молекулярно-генетических данных; акцентирована роль исследования операционного материала. Автор подводит читателя к пониманию недостаточной разработанности проблемы и несомненной актуальности предпринятого исследования. Обзор структурирован, отражает анализ всех доступных источников по проблематике исследования.

**Вторая глава** традиционно посвящена материалам и методам исследования. Подробно, с графическими схемами, изложен дизайн исследования, описаны применяемые методы обследования больных (с акцентом на методики идентификации возбудителя и тестирования его устойчивости), статистического анализа. Дана детальная характеристика больных, включенных в исследование, с указанием критериев отбора; отдельно описана подгруппа пациентов с коинфекцией ВИЧ/туберкулез. В этой же главе представлено распределение пациентов по стартовым режимам химиотерапии, без указания спектра и частоты назначения противотуберкулезных препаратов. Уже в этой главе автор обобщает демографические и клинические параметры исследуемой группы, представляя емкий «портрет» впервые выявленного больного туберкулезом,

а также подробно анализирует результаты оценки лекарственной чувствительности возбудителя перед началом химиотерапии и в процессе наблюдения, с оценкой статистической значимости различий. В целом, методы исследования адекватны поставленным задачам.

**В третьей главе** автор представляет характеристику стартовых режимов лечения у впервые выявленных больных, включенных в исследование, по сути - детально описывает когорты пациентов, которым назначали тот или иной режим, частоту и причины смены режима в каждой из когорт, сроки лечения. В наибольшей когорте, получавшей режим лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза, представлен сравнительный анализ подгрупп с наличием и отсутствием бактериовыделения, для последней обоснована необходимость выявления предикторов смены режима. Следует отметить высокую частоту выявления МЛУ (и выбора соответствующего режима лечения) на стартовом этапе – у 43,2% всех пациентов, что косвенно отражает распространенность МЛУ в регионе; почти у трети из них не была своевременно выявлена устойчивость к фторхинолонам, что обусловило дальнейшую смену режима. Автор подчеркивает достаточно низкую эффективность лечения больных по режиму пре-ШЛУ туберкулеза (58,8%). Безопасность и переносимость лечения представлены весьма кратко, только в контексте влияния на смену режима у трех пациентов.

**Следующая, четвертая глава** посвящена детальной характеристике пациентов, которым была произведена смена режимов. Ожидается чаще приходилось менять режим в группе пациентов с исходным отсутствием бактериовыделения, получавших эмпирическую схему лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза. Отдельно проведен анализ случаев коррекции режима у ВИЧ-инфицированных. ВИЧ-инфекция рассмотрена как фактор риска, влияющий на смену режима химиотерапии; по сути, группы стратифицированы по ВИЧ-инфекции. Следует отметить высокую частоту выявления лекарственной устойчивости микобактерии туберкулеза при коинфекции (более 90%, по данным автора). Тем не менее, обосновано, что наличие ВИЧ-инфекции не имеет статистически значимого влияния на вероятность смены режима химиотерапии.

В заключительном разделе главы представлен процесс получения наиболее значимого результата исследования - системы для стартовой оценки вероятности смены режима химиотерапии на основе клинических

предикторов. Важно подчеркнуть, что использование метода множественной логистической регрессии дало автору возможность выделения так называемых независимых предикторов, каждый из которых имеет самостоятельное прогностическое значение, в числовом выражении соответствующее показателю отношения шансов и его 95% доверительному интервалу. Также следует отметить высокий процент правильных результатов (91,9%) и значимую площадь под ROC-кривой (0,875), полученные на исходной (обучающей) выборке.

Диссертация содержит два клинических примера, демонстрирующих высокую эффективность разработанной компьютерной программы (на основе полученного регрессионного уравнения) в прогнозировании смены режима химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом (при отсутствии и наличии ВИЧ-инфекции). Второй пример представляет собой образец «опережения» клинических рекомендаций в отношении эмпирического назначения режимов МЛУ-туберкулеза при коинфекции ВИЧ (независимо от тяжести состояния пациентки).

Заключительный раздел диссертации объединяет обсуждение полученных результатов и собственно логическое заключение к работе. Раздел хорошо систематизирован, свидетельствует о тщательном анализе, глубоком логическом и клиническом осмыслении автором полученных данных в сопоставлении с данными других исследователей. Особенно стоит отметить анализ причин формирования устойчивости к фторхинолонам (и факторов риска «скрытой» пре-ШЛУ) в исследуемой группе.

Диссертация заканчивается 6 выводами и тремя практическими рекомендациями, которые вытекают из ее содержания. Выводы диссертации соответствуют поставленным задачам, имеют научное и практическое значение.

В целом по построению, объему, оформлению и изложению материала диссертация соответствует требованиям ВАК. Имеются мелкие дефекты оформления, смысловые неточности и текстовые ошибки, которые не влияют на общую оценку работы. Структура и содержание автореферата полностью соответствует диссертационному исследованию.

#### **Возможные конкретные пути использования результатов исследования**

В дальнейшем результаты исследования могут быть более широко внедрены в общероссийском масштабе, возможно – послужить основой для

внесения дополнений в имеющиеся клинические рекомендации (в частности, в отношении дополнения показаний к назначению МЛУ-режимов у впервые выявленных пациентов без бактериовыделения в регионах с высокой распространенностью туберкулеза с МЛУ возбудителя и ВИЧ-инфекции).

Перспективой дальнейшей работы в данном направлении можно считать широкую валидацию разработанной программы с оценкой ее прогностического, клинического и экономического эффекта; создание на ее основе системы поддержки принятия врачебных решений для стартового выбора МЛУ-режима при отсутствии бактериовыделения, а также визуальной шкалы для клинической оценки риска МЛУ в качестве аналога программы, более доступного для широкого круга врачей.

#### **Вопросы и замечания к работе:**

- 1) Как следует из текста работы, результатом созданной компьютерной программы является количественная величина – вероятность дальнейшей смены режима. Какие значения этой величины будут расценены как высокий риск для пациента, какие – как низкий? Опишите возможности выбора стартового режима в зависимости от результата прогноза и микробиологического обследования пациента.
- 2) Как Вы можете оценить результаты внедрения программы в Вашей клинической практике?
- 3) Чем Вы можете объяснить относительно низкий для впервые выявленного процесса результат лечения в когорте больных с пре-ШЛУ возбудителя (58,8%), применялись ли для лечения этих больных новые препараты (бедаквилин, линезолид и возможно, деламаид)?
- 4) при описании факторов смены режима в регрессионной модели в соответствующих научном положении, выводе и рекомендации более корректным и удобным для оценки вклада каждого из показателей представляется не значение  $p$ , а величина отношения шансов для каждого предиктора.

Указанные замечания и вопросы не влияют на общую положительную оценку диссертационного исследования, учитывая его актуальность, новизну, обоснованность выводов и рекомендаций, а также прикладное значение.

#### **Заключение**

Диссертационная работа Ураксиной Марии Владимировны на тему: «Эффективность комплексного лечения больных туберкулезом легких с



широкой лекарственной устойчивостью возбудителя», представленная на соискание степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26 - фтизиатрия, является законченным научно-квалификационным трудом, в котором содержится решение научной задачи по оптимизации подходов к выбору стартовых режимов лечения у впервые выявленных больных туберкулезом, что соответствует требованиям п. 9-10 Положения «О порядке присуждения научных степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842, с изменениями в ред. Постановления Правительства Российской Федерации от 01.10.2018 № 1168), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26 – фтизиатрия.

### **Официальный оппонент,**

ученый секретарь

Государственного бюджетного учреждения  
здравоохранения «Московский городской научно-практический  
центр борьбы с туберкулезом

Департамента здравоохранения города Москвы»,

доктор медицинских наук



Иванова Диана Александровна

«05» 09 2024 г.

Почтовый адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, 10

Телефон: раб. +7 499 269 14 10, моб. +79263739477

Адрес электронной почты: [d-ivanova@list.ru](mailto:d-ivanova@list.ru)

Наименование учреждения: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ»).

Подпись д.м.н. Д.А. Ивановой заверяю  
Заместитель директора по кадрам



Д. Сорокина