

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

заведующей кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора Морозовой Татьяны Ивановны на диссертационную работу Евдокимовой Надежды Евстафьевны на тему: «Эффективность химиотерапии у больных впервые выявленным туберкулезом легких с наиболее значимыми генотипами *M. tuberculosis* в регионе Крайнего Севера», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия (медицинские науки).

Актуальность исследования

Диссертационная работа Евдокимовой Н. Е. посвящена одной из актуальных проблем фтизиатрии – повышению эффективности химиотерапии больных туберкулезом легких на основе изучения особенностей клинических проявлений и течения туберкулезного процесса в зависимости от генотипа возбудителя заболевания. Одним из важнейших аспектов изучения особенностей течения туберкулеза являются анализ специфики взаимодействия микроорганизма с макроорганизмом, понимание механизмов развития болезни, прогнозирование вероятных исходов заболевания и разработка эффективных методов лечения и профилактики. Несмотря на снижение заболеваемости и смертности от туберкулеза в Российской Федерации, актуальной проблемой остается увеличение числа лекарственно – устойчивых форм возбудителя туберкулеза, что требует комплексного подхода к изучению проблемы формирования лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза. Рост резистентности микобактерий туберкулеза к химиопрепаратам требует контроля не только за назначением противотуберкулёзных препаратов в соответствии с новыми режимами химиотерапии, но и выявление генетических особенностей возбудителя туберкулеза, социальных и клинических факторов развития туберкулеза у зарегистрированных пациентов. В научной литературе имеются сведения об особенностях строения генома микобактерий

туберкулеза (МБТ), их эволюции и распространения на различных территориях, при этом мало изучены клинические проявления и эффективность лечения в зависимости от генотипа возбудителя туберкулеза. Известно, что различные генотипы могут проявлять определенные уровни и тип лекарственной устойчивости. Лекарственная устойчивость МБТ связана с мутациями в генах, что приводит к увеличению резистентности микроорганизма к противотуберкулезным препаратам и формированию туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью. Это усложняет терапию, снижает эффективность лечения, способствует хроническому течению и возникновению рецидивов заболевания. На современном этапе открываются большие перспективы для проведения генетических, молекулярных и эпидемиологических исследований с определением генотипа возбудителя туберкулеза для эпидемиологического мониторинга, анализа движения штаммов по различным территориям, изучения клинических проявлений заболевания, что является весьма важным фактором в осуществлении эффективных мер по прогнозированию течения заболевания. Автором данного исследования методом бинарной логистической регрессии разработана прогностическая модель определения вероятности наличия клинически значимых генотипов МБТ в зависимости от возраста, пола пациентов, уровня лейкоцитоза по общему анализу крови, наличия лекарственной устойчивости возбудителя. Автором также был создан электронный калькулятор прогнозирования наличия у пациента клинически значимых генотипов Beijing и S (в виде таблицы Excel). По результатам расчета можно определить вероятность наличия данных генотипов у больных туберкулезом. Евдокимовой Н.Е. разработана модель определения вероятности благоприятного исхода лечения и наблюдения больных туберкулезом органов дыхания в зависимости от различных предикторов. Таким образом, изучение влияния генотипов микобактерий туберкулеза на клиническую картину заболевания представляет важный научно – практический интерес. Актуальность темы исследования

несомненная, так как внедрение полученных результатов в практическую фтизиатрию будет способствовать улучшению результативности противотуберкулезных мероприятий.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе

Все положения, выносимые на защиту, соответствуют специальности 3.1.26. Фтизиатрия. Автор использовала методы исследования пациентов, которые соответствуют современным стандартам обследования больных туберкулезом. Целью диссертации была разработка прогностической модели определения эффективности лечения у впервые выявленных больных туберкулезом легких на основе изучения особенностей клинического течения и исходов химиотерапии при наиболее значимых генотипах *M. tuberculosis*. Для достижения поставленной цели было проведено ретроспективное наблюдательное когортное исследование с участием 312 пациентов, состоявших на диспансерном наблюдении в республиканском специализированном противотуберкулезном учреждении. Среди 312 исследуемых выявлены 10 генотипов *M. tuberculosis*, циркулирующих в Республике Саха (Якутия): Beijing, S, T, Ural, Haarlem, LAM, Uganda, X, Orphan и H. В соответствии с генотипом возбудителя пациенты были разделены на 8 групп (3 группы с единичными случаями – X, Orphan и H были объединены в 1 группу). Автором изучены клинические, анамнестические, лабораторные, микробиологические и рентгенологические данные, изучена эффективность химиотерапии у больных туберкулезом легких, определены значимые предикторы, влияющие на исход заболевания в зависимости от генотипов микобактерий туберкулеза с разработкой методики прогнозирования исходов лечения с целью повышения результативности лечения.

В рамках проведенного исследования автор сформулировал шесть положений, выносимых на защиту, которые полностью соответствуют

поставленным задачам и цели диссертационной работы. Описанные данные согласуются с результатами опубликованных научных работ по теме диссертации и подтверждаются анализом собственных исследований. Объем выборки больных достаточен для получения статистически значимых результатов. Представленный материал дал возможность автору сделать обоснованные выводы и предложить практические рекомендации. Выводы и рекомендации изложены ясно и четко, имеют важное научное и практическое значение.

Достоверность и научная новизна

В диссертационном исследовании Евдокимовой Н. Е. получены новые научные данные о взаимосвязи течения туберкулеза легких с генотипом возбудителя. Впервые установлена частота и распространенность генотипов *M. tuberculosis* в изучаемой территории с преобладанием семейства Beijing и S с их эпидемиологической значимостью в распространении лекарственно – устойчивого туберкулеза. Среди пациентов преобладали коренные жители мужского пола, постоянно проживающие в городской среде, безработные и имеющие различные вредные привычки.

Проведена оценка связи генотипов *M. tuberculosis* с клинической, рентгенологической и бактериологической картиной. Более тяжелое течение заболевания наблюдали у больных с МБТ генотипов семейств T и Beijing. Воспалительные изменения по анализам крови чаще встречались при генотипах Beijing, S и Haarlem. Распространенные формы туберкулеза легких с деструкцией легочной ткани с тяжелым течением заболевания чаще диагностировались у пациентов, выделяющих микобактерии генотипических семейств Beijing, S, T и LAM. По бактериологическим данным высокая частота МЛУ установлена при генотипе S – 60,6 % и Beijing 28,6 %, что послужило причиной более углубленного изучения данных семейств и выявило связь между наличием МЛУ и ШЛУ туберкулеза с субтипами CC2/W148 кластера Beijing и S256 кластера S.

При изучении исходов заболевания в зависимости от генотипов *M. tuberculosis* определена низкая эффективность лечения у пациентов, выделяющих субтип CC2/W148 генотипа Beijing. Прекращение бактериовыделения у больных с МБТ генотипа Beijing достигнуто в 88,1 %, а при его субтипе CC2/W148 всего у 62,5 %. У больных с МБТ генотипа S бактериовыделение прекращено у 86,2 %, при его субтипе S256 – у 82,3 %. Неэффективный курс лечения с переводом пациентов в группы с хроническим течением туберкулеза, случаи рецидива и летальные исходы были зарегистрированы чаще у больных с субтипом CC2/W148 генотипа Beijing.

По данным исследования определены предикторы наступления различных исходов туберкулеза легких, которые были использованы в разработке математической модели для прогнозирования исходов у впервые выявленных больных туберкулезом легких с целью повышения эффективности химиотерапии. Из всех причин, определяющих развитие неблагоприятного исхода туберкулеза, определены различные социальные, клинические, лабораторные, микробиологические и лучевые факторы с выделением отдельных предикторов для включения в математические модели. Данные математические модели дают возможность рассчитывать индивидуально для каждого пациента прогноз наличия генотипов семейств Beijing и S и вероятности благоприятного исхода заболевания.

Результаты диссертационного исследования Евдокимовой Н. Е. имеют высокую степень достоверности, что подтверждается полнотой и объемом представленного материала. Объем проведенных исследований достаточен для кандидатской диссертации. Диссертация построена по традиционному плану: изложена на 170 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, главу материалы и методы исследования, 5 глав собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации. Список литературы состоит из 192 источников, в т.ч. 126 отечественных и 66 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 52

таблицами и 35 рисунками. По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, 3 из них в журналах, рецензируемых ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Получены свидетельство о государственной регистрации базы данных, патент на изобретение и свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ. Результаты исследования доложены и обсуждены на 8 конгрессах и конференциях различного уровня.

Значимость результатов для развития медицинской науки

Научная значимость диссертационного исследования Евдокимовой Н.Е. заключается в том, что на основании проведенной работы проанализированы эпидемиологические и клинические данные течения туберкулеза легких в зависимости от генотипа микобактерий туберкулеза и выделены предикторы, влияющие на исход заболевания. Для определения тактики ведения, повышение эффективности химиотерапии и персонализированного подхода к пациенту возможно раннее прогнозирование исходов заболевания. По полученным в ходе исследования прогностическим моделям созданы электронные калькуляторы для прогнозирования вероятности наличия клинически значимых штаммов микобактерий туберкулеза – генотипов Beijing и S и для прогнозирования исходов туберкулеза легких. Электронные калькуляторы могут быть использованы в практике врачей фтизиатров, по результатам которых проводится ранняя коррекция лечения, использование своевременных инвазивных и хирургических методов лечения, что приведет к общему повышению эффективности химиотерапии со снижением числа пациентов с рецидивом и хроническим течением туберкулеза. Практические рекомендации, разработанные автором в ходе исследования, были внедрены в работу отделений ГБУ РС (Я) «НПЦ «Фтизиатрия» им. Е. Н. Андреева», в программу повышения квалификации врачей фтизиатров факультета последипломного образования медицинского института Северо – Восточного Федерального университета им. М.К. Аммосова и образовательного центра

ГБУ РС (Я) «НПЦ «Фтизиатрия» им. Е. Н. Андреева».

Таким образом, результаты диссертационного исследования позволили разработать практические рекомендации для врачей фтизиатров, которые будут способствовать улучшению эпидемиологической обстановки в целом.

Оценка содержания, оформления и завершенности диссертации

Во введении отражены актуальность исследования, степень разработанности темы, сформулирована цель, задачи, представлена научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы диссертационного исследования, основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности, апробация результатов работы, соответствие диссертации паспорту научной специальности, внедрение результатов исследования, публикации, сведения об объеме и структуре диссертации, а также личный вклад автора в исследование.

Обзор литературы подробно и полно отражает основную проблематику, опубликованные данные и результаты многочисленных работ, посвященных методам определения генотипической принадлежности микобактерий туберкулеза, разнообразию и распространенности генотипических семейств в мире и в Российской Федерации, проблеме распространения туберкулеза с лекарственной устойчивостью и взаимосвязи генотипических штаммов МБТ с клинической картиной туберкулеза. Отдельно описываются и характеризуются генотипы с описанием генетических, географических, эпидемиологических и бактериологических особенностей различных штаммов, выявленных на изучаемой территории. Проведенный автором анализ 192 источников научных публикаций обосновывает необходимость проведения данного диссертационного исследования, его актуальность и своевременность.

Во второй главе (материалы и методы) представлен дизайн исследования, в котором были отобраны 312 впервые выявленных взрослых больных туберкулезом легких, у которых бактериовыделение культуральным

методом выявлено до регистрации на курс химиотерапии туберкулеза. Далее были определены генотипы микобактерий туберкулеза и распределены по генотипическим группам: Beijing – 150, S – 33, T – 42, Ural – 22, Haarlem – 23, LAM – 22, Uganda – 9, X – 6, H – 2 и Orphan – 3. Для изучения и анализа данных о пациентах, результатов их обследования и лечения использовалась медицинская документация. Лабораторные исследования включали: общий анализ крови, микробиологические исследования на МБТ методами люминесцентной микроскопии, посева на жидкие и плотные питательные среды с определением лекарственной чувствительности к противотуберкулезным препаратам. Лучевое исследование органов грудной полости выполняли всем больным в динамике и определяли локализацию и распространенность поражения в легких. Молекулярно-генетические методы проводились в «Научном центре проблем здоровья семьи и репродукции человека» г. Иркутск методами экспресс-генотипирования ДНК возбудителя и углубленного молекулярно-биологического исследования штаммов возбудителя туберкулеза MIRU-VNTR генотипированием по 12 и 24 локусам.

В главе 3 дан ретроспективный анализ анамнестических, социальных и клинических данных больных с динамическим наблюдением. При поступлении на лечение жалобы отмечены у 48,4 % больных; наиболее частые жалобы при поступлении были у больных туберкулезом, вызванным генотипом Beijing. Тяжелое состояние при поступлении и симптомы интоксикации одинаково часто встречались у пациентов с разными генотипами МБТ, но наиболее часто их наблюдали при генотипах Beijing и T. Тяжелую бактериальную интоксикацию по данным расчета лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) чаще определяли при генотипах Beijing, T и Uganda. Бронхолегочный синдром в 50 % и более отмечен в генотипах Beijing, T, LAM и Ural . В общей структуре заболеваемости туберкулезом превалировала инфильтративная форма специфического процесса – 60 %. Казеозная пневмония выявлена при трех генотипах в семействах Beijing, S и T. Рентгенологически деструктивными изменениями наблюдали в группе

генотипа S. При распределении генотипа Beijing среди своего семейства определены следующие 3 основных субтипа: Beijing 16, Beijing и CC2/W148. При изучении клинической картины течения заболевания у пациентов, выделявших МБТ субтипа CC2/W148, зарегистрировано тяжелое течение заболевания и установлено значительное преобладание туберкулеза с МЛУ (79,4 %) и ШЛУ (5,9 %), штаммов с лекарственной чувствительностью МБТ не выявлено. Изучение лекарственной чувствительности субтипа S256 показало, что чувствительных к ПТП микобактерий туберкулеза не было. Лекарственная устойчивость к противотуберкулезным препаратам первого ряда определена в 52,6 % , пре-ШЛУ в 15,8 % и ШЛУ в двух случаях.

Четвертая глава посвящена изучению эффективности химиотерапии и показала высокий процент прекращения бактериовыделения методом посева среди всех пациентов с различными генотипами МБТ (91,7 %). При вирулентном субтипе CC2/148 семейства Beijing установлено наибольшее количество пациентов с сохраняющимся бактериовыделением (37,5 %). Продолжающееся бактериовыделение за весь период наблюдения установлено и при наличии эндемичного субтипа S256 (13,8%). Более короткие сроки закрытия полостей распада среди основных групп чаще всего встречали при генотипах LAM и Ural. Шансы на сохранение полостей распада были выше в 3 раза у пациентов с субтипом Beijing CC2/W148 по сравнению с другими генотипами МБТ. Среди пациентов с неэффективным курсом лечения чаще встречались пациенты с генотипом Beijing, в том числе с субтипом CC2/W148, при генотипе S и при его субтипе S256. Среди пациентов при субтипе CC2/W148 генотипа Beijing отмечено наибольшее количество летальных исходов ($p < 0,001$). Частота клинического излечения при субтипе CC2/W148 наиболее низкая и шансы на излечение были в 4,7 раза ниже, чем при других генотипах. Анализ неблагоприятных исходов при эпидемиологически значимых субтипах Beijing CC2/W148 и S256 показал высокую частоту хронизации туберкулезного процесса и долю умерших от туберкулеза при субтипе CC2/W148 ($p < 0,001$).

В пятой главе проводится формирование прогностической модели исходов туберкулеза легких с использованием различных предикторов. В модель прогнозирования развития неблагоприятного исхода вошли такие факторы, как социальные, лабораторные данные при поступлении, рентгенологические, клинические, бактериологические (в том числе генотипы Beijing и S). Ведущее значение при неблагоприятных исходах имеют следующие прогностические признаки: наличие у пациента субтипа Beijing CC2/W148 и медико-социальных признаков социальной дезадаптации пациентов. Разработан электронный калькулятор прогнозирования исходов туберкулеза легких с учетом наиболее значимых генотипов *M. tuberculosis*.

Заключение представляет собой краткое изложение глав данного диссертационного исследования, включая материалы и методы, полученные результаты с их анализом и обоснованием промежуточных выводов. По результатам работы сформулированы 7 выводов, соответствующих цели и задачам, разработаны практические рекомендации для врачей из трех пунктов. Выводы логично отражают полученные результаты. Рекомендации разработаны для практического использования врачами-фтизиатрами в повседневной клинической деятельности. Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.26. Фтизиатрия, в части п. 2 – «Биобезопасность. Биологическое разнообразие свойств микроорганизмов, вызывающих микобактериоз, туберкулез и социально значимые инфекционные заболевания»; п. 4 – «Средства и методы диагностики социально значимых инфекций, предикторы их неблагоприятного течения» и п. 15 – «Изучение распространенности и особенностей течения социально значимых заболеваний, совершенствование технологий их профилактики и лечения у коренного и пришлого населения в районах Крайнего Севера и приравненных к ним местностям».

Автореферат полностью отражает содержание работы.

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключается в определении и реализации цели,

задач, объекта и методов исследования, обсуждения и выводов. Автором проведен анализ источников специальной литературы, медицинской документации, планирование и проведение исследований по теме диссертации, собран клинический, инструментальный и лабораторный материал, выполнена статистическая обработка полученных результатов. Диссертация написана автором лично.

Диссертационное исследование Н.Е. Евдокимовой вызывает профессиональный интерес, однако автору необходимо ответить на вопрос по схемам (режимам) химиотерапии больных с впервые выявленным туберкулезным процессом. Данный раздел не отражен в диссертационном исследовании и, соответственно, его нет в автореферате.

Заключение

Диссертация Евдокимовой Надежды Евстафьевны на тему «Эффективность химиотерапии у больных впервые выявленным туберкулезом легких с наиболее значимыми генотипами *M. tuberculosis* в регионе Крайнего Севера», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия, является самостоятельной законченной научно- квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение актуальной научной задачи по повышению эффективности лечения у впервые выявленных больных туберкулезом легких на основе изучения наиболее значимых генотипов микобактерий туберкулеза и использования прогностической модели определения исходов заболевания, что имеет существенное значение для медицинской науки в целом и фтизиатрии в частности.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости, обоснованности основных положений и выводов, методическому подходу, структуре и объему работа полностью соответствует требованиям п. 9 -14 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного

Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия (медицинские науки).

Официальный оппонент:

Заведующая кафедрой фтизиатрии
ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского
Минздрава России доктор медицинских наук,
(научная специальность 14.01.16 - Фтизиатрия), профессор,
Почетный работник высшего профессионального образования РФ,
Заслуженный врач РФ

06.10.2025²

Морозова Татьяна Ивановна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 410012, Приволжский федеральный округ, Саратовская область, г. Саратов, ул. Большая казачья, 112.
Тел +7(8452)27-33-70, +7(8452)49-33-03. E-mail: meduniv@sgmu.tu.
Адрес официального сайта организации: <https://sgmu.ru>

Подпись официального оппонента доктора медицинских наук,
Профессора Морозовой Т.И. заверяю.
Ученый секретарь ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им.
В.И. Разумовского Минздрава России д.м.н., доцент

Липатова Татьяна Евгеньевна

