

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБОУ ВО ИГМАПО – филиала
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,

доктор медицинских наук, профессор,

Заслуженный деятель науки РФ,

Заслуженный врач РФ

В.В. Шпрах

«10» сентября 2021 г.



ОТЗЫВ

ведущей организации - ФГБОУ ВО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Самсонова Кирилла Юрьевича на тему: «Особенности течения и эффективность лечения впервые выявленного туберкулеза легких с полиморфизмом генов фибронектина и тенасцина X», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия.

Актуальность темы диссертационного исследования

В России на протяжении последних 15 лет заболеваемость туберкулезом и смертность от него взрослого населения имеет устойчивую тенденцию к снижению, при этом ситуация в разных субъектах РФ существенно различается. Наиболее неблагоприятная обстановка по туберкулезу сложилась в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах, где свое влияние оказывают наслоившаяся эпидемия ВИЧ-инфекции

и рост множественной лекарственной устойчивости возбудителя заболевания. В настоящее время Россия вышла из числа стран с высоким бременем туберкулёза, но является одним из мировых «лидеров» по туберкулёзу с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя.

Неоднозначной остаётся ситуация с различным ответом на проводимую химиотерапию туберкулеза. Несмотря на своевременное выявление туберкулеза, не всегда удаётся достичь положительной рентгенологической динамики и прекращения бактериовыделения по окончании стандартной интенсивной фазы химиотерапии. Анализировались разные причины этого явления, но наиболее перспективным представляется поиск молекулярно-генетических предикторов неудач лечения. Ведутся разные научные разработки, направленные на поиск генов, ответственных за развитие и течение заболевания, в результате появились новые знания о мутациях, способных влиять, в первую очередь, на восприимчивость к туберкулёзу. Установлена роль лимфокинов, как основных эффекторных молекул, при активном туберкулёзе. Борьба с микобактериями туберкулеза идёт в месте их внедрения, в первую очередь это легочная ткань, а значит, в эту борьбу будут включаться все компоненты паренхимы и наиболее активная её часть – внеклеточный матрикс. На данном этапе изучения туберкулезного воспаления именно исследование ответа соединительнотканного матрикса является актуальным и перспективным, поскольку это позволит на практике оказывать влияние на активный туберкулез опосредованно через процессы, протекающие в соединительной ткани, а также прогнозировать исход воспаления путем выявления генотипов, ассоциированных с исходом.

Выбранная тематика и дизайн исследования по направлению фтизиатрии, представленные в диссертационной работе Самсонова К. Ю., считаются актуальными, современными, представляют интерес в научном плане и являются перспективными для практического здравоохранения.

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

Соискателем обоснована актуальность избранной темы исследования, представлен оригинальный дизайн исследования, включающий три этапа исследования, основанные на проспективном наблюдении сплошной когорты впервые выявленных больных туберкулезом легких, анализе у них клинических, лучевых, бактериологических, молекулярно-генетических данных в динамике и формированию на основе этих данных групп сравнения.

На первом этапе после набора когорты из 187 человек, производилась оценка клиничко-рентгенологической, бактериологической динамики на момент поступления и на 2, 4, 6 месяцах химиотерапии, в результате были сформированы группы с различной эффективностью химиотерапии. Второй и третий этапы представляли собой анализ рентгенологической и бактериологической динамики у групп с носительством различных генотипов полиморфизмов rs6707530 FN1 и rs1150754 TNXB соответственно.

К настоящему времени исследований, изучающих поведение соединительнотканного матрикса при активном туберкулезном воспалении у впервые выявленных больных, недостаточно. Генетические факторы, обуславливающие эффективность лечения впервые выявленного туберкулеза, не описаны. Это ведет к необходимости внедрения персонализированного подхода в оценке предрасположенности к развитию и течению туберкулезного процесса.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

В данном диссертационном исследовании впервые оценена связь социальных, клинических, эпидемиологических, лабораторно-инструментальных и молекулярно-генетических факторов с эффективностью химиотерапии впервые выявленных больных туберкулезом легких. Получены данные о связи наличия и характера роста микобактериальной

популяции на плотных питательных средах с неэффективным курсом химиотерапии.

Впервые соискателем выдвинута гипотеза связи генетических мутаций морфофункциональных компонентов внеклеточного матрикса с течением и исходом впервые выявленного туберкулеза легких.

Проведено генотипирование в локусах rs6707530 FN1 и rs1150754 TNXB у пациентов с туберкулезом легких. Выявлена связь носительства определенных аллельных вариантов полиморфизма rs6707530 FN1 с исходом химиотерапии у впервые выявленных больных. Впервые доказано, что мутация rs 1150754 TNXB не оказывает влияния на течение процесса у впервые выявленных больных.

Связь работы с планами соответствующих отраслей науки

Диссертационное исследование выполнено в рамках комплексной научной темы научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, имеет номер государственной регистрации АААА-А19-119012190018-7 от 21.01.2019 г.

Личный вклад автора

Автором поставлена цель исследования - разработка новых научно-обоснованных критериев прогнозирования течения и эффективности лечения впервые выявленного туберкулеза легких у больных с полиморфизмом генов фибронектина и тенасцина X. Определены задачи научной работы в соответствии поставленной целью. Разработанный дизайн исследования дает целостное представление о работе. Изучена специальная мировая литература, где проанализированы работы ведущих специалистов Российской Федерации и зарубежных авторов, большинство источников представлены работами за последние 5 лет.

Соискатель лично осуществлял набор пациентов в когорту, а затем деление когорты на изучаемые группы. В ходе проведения работы результаты получены соискателем лично. Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован лично автором с учетом рекомендаций доказательной медицины. Автор самостоятельно проводил статистическую обработку результатов исследования и внедрение итогов диссертационного исследования в практическое здравоохранение и процесс подготовки студентов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.26. Фтизиатрия (в пунктах: 1 – патогенез туберкулеза, взаимодействие возбудителя туберкулеза и организма больного, генетические, патофизиологические изменения в организме больных в процессе болезни и лечения; 2 – клинические проявления туберкулеза органов дыхания взрослых, нарушения функции органов дыхания и других органов и систем при туберкулезе, туберкулез с сопутствующими заболеваниями).

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Достоверность научных выводов и положений основана на достаточном по количеству клиническом материале. Диссертант выполнил исследование, основанное на анализе результатов комплексного обследования и лечения 187 пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких на базе Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Клинический противотуберкулезный диспансер» (БУЗОО КПТД). Избран дизайн исследования, в работе четко сформулированы критерии включения и исключения.

В результате проведенного исследования изучена клинико-рентгенологическая и бактериологическая динамики у 187 больных. В зависимости от эффективности окончания интенсивной фазы химиотерапии сформированы две группы сравнения: первая – лица с неэффективным курсом (93 пациента), вторая – лица с эффективным курсом (91 пациент). Выделены основные предикторы неблагоприятного исхода терапии, для генетических факторов рассчитан статистический критерий отношения рисков развития неблагоприятного исхода.

Для оценки изучаемых генетических факторов с течением туберкулезного процесса были выделены второй и третий этапы. На втором этапе когорта была разделена на три группы в зависимости от аллельного варианта полиморфизма rs6707530 FN1, третью группу составили лица носители генотипа T\T - 94 пациента, четвертую – носители генотипа T\G в количестве 73, пятую – 17 человек, носителей генотипа G\G. Третьим этапом изучалось влияние полиморфизма rs1150754 TNXB на течение специфического процесса, для чего были выделены шестая (152 носителя генотипа C\C) и седьмая (31 носитель генотипа C\T) группы. В каждой группе автором проанализирована рентгенологическая и бактериологическая динамика, начиная с момента поступления и на 2, 4 и 6 месяце лечения.

Проведенное исследование позволило автору сформулировать 4 вывода и практические рекомендации, которые отражают основные результаты диссертации. Полученные результаты анализировались с помощью традиционных статистических методов, с позиции доказательной медицины. Основные положения и результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на научно-практических конференциях.

По теме опубликовано 7 печатных работ, в том числе 4 работы опубликовано в журналах, включённых в «Перечень рецензируемых научных изданий», рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации основных результатов диссертационного исследования, из них 2 статьи входят в реферативную базу данных Scopus и Web of Science. Получены

свидетельства о государственной регистрации базы данных № 2020622270 от 02.11.2020 г.

Содержание диссертации

Диссертационная работа имеет традиционную структуру, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, собственных результатов, представленных в 3 главах, главы, посвященной обсуждению результатов исследования, выводов, практических рекомендаций и перспектив дальнейшей разработки темы, списка литературы, списка сокращений, условных обозначений, иллюстративного материала. Диссертация изложена на 139 страницах, иллюстрирована 52 таблицами, 1 рисунком. Список литературы представлен 199 источниками, из которых 65 отечественных источников и 134 иностранных.

В обзоре литературы отражен вопрос проблемы туберкулеза на территории Российской Федерации и потребностей в поиске перспективы заблаговременного прогноза эффективности лечения впервые выявленного туберкулеза легких. Представлены данные современных генетических и молекулярных исследований во фтизиатрии, обоснована перспектива расширения знаний в данном вопросе. Отдельный раздел посвящен описанию обменных процессов внеклеточного матрикса и их изменениям при специфическом туберкулезном воспалении, выделены достаточно изученные, слабо изученные и неизученные аспекты в данном вопросе, которые подводят к обоснованному выбору тематики исследования. Глава написана грамотно, хорошим языком и включает значимые работы разных лет, с широким включением работ последних 5 лет.

В главе 2 «Материалы и методы исследования» подробно описаны этапы работы, принципы формирования групп, критерии включения и исключения, методы статистической обработки. В исследовании использованы методы клинического, лучевого, бактериологического, молекулярно-генетического обследования, и данные эпидемического анамнеза, создана электронная база данных. Полученные данные

систематизированы и статистически обработаны с использованием компьютерных технологий и современного программного обеспечения (Microsoft Excel, BioStat 2009 (русифицированная версия), Statistica 8).

Третья глава является начальной в описаниях результатов исследования. В первой части автор проводит анализ лекарственной устойчивости возбудителя заболевания, противотуберкулезной терапии и нежелательных побочных реакций от неё в группах с различной эффективностью химиотерапии. Показано, что набор препаратов Cm/Km, Cs, Lfx, Pto, Z, PAS чаще встречался у больных, неблагоприятно закончивших интенсивную фазу химиотерапии, тот же набор препаратов, но без PAS, напротив, более, чем в 2 раза чаще назначался больным с благоприятным исходом химиотерапии.

Во второй части третьей главы скрупулезно описана рентгенологическая картина в динамике, а также результаты молекулярно-генетического исследования. Некоторые результаты являются очевидными, например, ассоциация распространенного деструктивного процесса у поступившего пациента с неблагоприятным исходом лечения. Но есть и оригинальные данные, касающиеся описания распада в легком. Автором дана количественная и размерная характеристики полостей, выявленные при этом различия показали, что неблагоприятным в прогностическом плане является наличие более двух полостей, но не более крупный размер полости. Довольно показательными оказались результаты генотипирования полиморфизма rs6707530 FN1. Было установлено, что носителей генотипа TT было в 2 раза больше среди пациентов с неблагоприятным исходом интенсивной фазы, а генотип GG, напротив, почти в 5 раз чаще выявлялся среди эффективно леченных больных. Несмотря на патогенетически обоснованную соискателем теорию роли мутации rs1150754 TNXB при туберкулезе, статистически значимых различий выявлено не было.

Интерес представляет и описание бактериологических показателей и их сопоставление с эффективностью лечения в третьей части третьей главы. В целом различия здесь предсказуемы, но в ходе описания было установлено, что штаммы с наиболее высокой скоростью роста в 45,1% случаев обнаруживались

у больных, благоприятно закончивших интенсивную фазу химиотерапии, и в 30% случаев – у неэффективно леченных. Этот факт косвенно подтверждает выдвинутую автором гипотезу о генетически детерминированной роли соединительной ткани в борьбе с МБТ.

В четвертой и пятой главах автор представляет результаты сравнения групп, сформированных по генетическому признаку. Четвертая глава отражает рентгенологическую и бактериологическую динамику туберкулезного процесса в группах с различными генотипами мутации rs6707530 FN1. Показана более показательная, нежели в предыдущей главе, связь течения туберкулезного процесса с изучаемым полиморфизмом. Например, полость распада в легком более 2 см была диагностирована у 68,3% носителей генотипа T\T и только у 10,2% и 11,1% носителей генотипов T\G и G\G соответственно. Также для генотипов T\G и G\G было характерно более раннее закрытие полостей и стабильно положительная динамика. Вторая часть четвертой главы представляет собой изучение динамики результатов микроскопии мазка мокроты и посевов мокроты на плотные питательные среды. Автором отмечено, что, несмотря на наличие в группе гетерозигот в 2 раза большего количества больных, выделяющих быстрорастущие штаммы с обильным ростом, в сравнении с гомозиготами по тиминому репаративная способность и более быстрая элиминация микобактериальной популяции гетерозигот оказалась выше.

В пятую главу соискатель вынес те же рентгенологические и бактериологические характеристики, что и в четвертой главе, но уже для полиморфизма rs1150754 TNXB. Анализ этой динамики не показал взаимосвязи выбранной мутации с течением впервые выявленного туберкулеза.

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.

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.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Работа демонстрирует важность результатов и предложенных практических рекомендаций для учреждений противотуберкулезной службы Российской Федерации.

Диссертантом предложено при поступлении пациента с впервые выявленным туберкулезом легких учитывать определенные рентгенологические и бактериологические данные, а также проводить молекулярно-генетическое исследование в локусе rs6707530 FN1 для отбора прогностически неблагоприятных в плане ответа на проводимую химиотерапию лиц. Генотип T\T описан как ведущий фактор неэффективной интенсивной фазы химиотерапии. У данного контингента рекомендуется обращать внимание и дополнять патогенетическую терапию для ускорения заживления легочной ткани.

Применение методических рекомендаций «Факторы риска в оценке эффективности лечения впервые выявленного туберкулеза легких» внедрено в практику врача фтизиатра стационарной службы (БУЗОО «Клинический противотуберкулезный диспансер №4») и используется в учебном процессе кафедры фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ на практических занятиях по теме «Вторичные формы туберкулеза».

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Основные результаты диссертации, практические рекомендации могут быть широко использованы в практической работе врачей фтизиатров, оказывающих противотуберкулезную помощь на базе стационара.

Рекомендуется внедрять результаты данной диссертационной работы в стационарах противотуберкулезных организаций, что позволит повысить качество оказания медицинской помощи больным с туберкулезом, и на кафедрах фтизиатрии при подготовке врачей фтизиатров медицинских вузов.

Методология выполнения работы соответствует современным требованиям. Диссертационная работа Самсонова Кирилла Юрьевича написана самостоятельно, доступным языком, воспринимается целостно.

По результатам проведенного анализа настоящей диссертационной работы принципиальных замечаний нет.

Заключение

Диссертационная работа Самсонова Кирилла Юрьевича на тему: «Особенности течения и эффективность лечения впервые выявленного туберкулеза легких с полиморфизмом генов фибронектина и тенасцина X», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием, в котором решена научная задача выявления факторов риска неблагоприятного исхода впервые выявленного туберкулеза легких путем комплексного анализа клинико-anamнестических, лучевых, бактериологических и молекулярно-генетических методов исследования в динамике, что имеет важное научное и практическое значение для фтизиатрии.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Самсонова Кирилла Юрьевича полностью соответствует требованиям п. 9 – 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. № 842 (в редакции постановления Правительства РФ от 21.04.2016 №335), предъявляемым к кандидатским диссертациям. Автор – Самсонов Кирилл Юрьевич заслуживает присуждение учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.26. Фтизиатрия.

Диссертация и отзыв на нее обсуждены на заседании кафедры туберкулеза и инфекционных болезней Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 2 от «09» сентября 2021 г.).

Отзыв составил:

заведующий кафедрой туберкулеза
и инфекционных болезней ИГМАПО
– филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России, д.м.н., профессор
(3.1.26. Фтизиатрия)



Зоркальцева
Елена Юльевна

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ИГМАПО – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Адрес: 664049, г. Иркутск, микрорайон Юбилейный, д. 100.

Приёмная ректора: +7 (3952) 46-53-26.

Факс: +7 (3952) 46-28-01

Электронная почта: irkmapo@irk.ru

Подпись Зоркальцевой Е. Ю. заверяю
Ученый секретарь
Ученого Совета ИГМАПО
доктор фармацевтических наук, профессор
Г.Н. Ковальская

13 сентября 2021 г.