

УТВЕРЖДАЮ
директор ФГБУ «УНИИФ»
Минздрава России,
д.м.н., профессор
С.Н. Скорняков



Федерального государственного бюджетного учреждения
«Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
о научно-практической значимости диссертации

«Влияние биологических свойств микобактерий туберкулеза, социальных и клинических факторов на эффективность лечения больных туберкулезом в условиях неблагоприятной эпидемической ситуации»
на соискание ученой степени доктора медицинских наук
по специальности 14.01.16 – фтизиатрия

Несмотря на успехи, достигнутые противотуберкулезной службой в течение последних 5 лет, эпидемическую ситуацию по туберкулезу определить как благоприятную невозможно. Существенную роль в сохранении резервуара туберкулезной инфекции играет микроорганизм с присущими ему свойствами выживать во внешней среде, изменяться под действием лекарственных препаратов, приспосабливаться к неблагоприятным условиям. Особое значение имеет основное биологическое свойство возбудителя туберкулеза – способность к размножению в присутствии противотуберкулезных препаратов (лекарственная

устойчивость), усиленная действиями врача при использовании необоснованных режимов химиотерапии (Васильева И.А., 2012).

Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза является одним из существенных факторов, ограничивающих эффективность химиотерапии туберкулеза. В последние годы отмечается распространение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, что создает наиболее опасный резервуар туберкулезной инфекции, для ограничения которого традиционно проводимые мероприятия оказываются малоэффективны. По данным многочисленных исследований одной из причин современной эпидемии является стремительное распространение микобактерий генотипа Beijing . Данный генотип МБТ отличается от других рядом специфических «агрессивных» свойств, что позволяет судить о высоком эпидемическом потенциале микроорганизмов, относящихся к этому кластеру. Следует отметить, что генотип МБТ оказывает влияние не только на эпидемический процесс в целом, но и на развитие заболевания у конкретного человека, в частности. На этапе назначения противотуберкулезных препаратов необходимо иметь полную информацию о возбудителе. Отсутствие первичных данных о микобактерии, вызвавшей заболевание у человека, увеличивает риск потенцирования лекарственной устойчивости в процессе лечения. При этом следует учитывать ряд социальных и клинических факторов для достижения эффективности терапии. Пролонгирование и/или изменение режимов химиотерапии в процессе лечения может привести к негативным реакциям у ряда пациентов вплоть до отказов от лечения. Главной мотивацией к длительному лечению для человека является наличие полной информации об исходах заболевания уже на старте химиотерапии. В связи с этим, необходим прогноз заболевания с учетом совокупности многих факторов, от которых зависит конечный результат лечения больного туберкулезом. При прогнозе неблагоприятного исхода необходим комплекс предупреждающих мероприятий по устранению негативных причин для повышения эффективности терапии. При таком подходе пациент видит заинтересованность врача в достижении хорошего

результата, что позволяет надеяться на повышение его приверженности к лечению.

Таким образом, актуальность темы диссертационного исследования Воробьевой О.А., направленного на выявление факторов, влияющих на течение заболевания в условиях неблагополучной эпидемической ситуации, для предотвращения неблагоприятных исходов и формирования МЛУ, не вызывает сомнения.

Связь выполненной работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Работа Воробьевой О.А. «Влияние биологических свойств микобактерий туберкулеза, социальных и клинических факторов на эффективность лечения больных туберкулезом в условиях неблагоприятной эпидемической ситуации» выполнена в соответствии с основным планом научно-исследовательских работ 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 и является фрагментом комплексной темы «Клинико-эпидемиологические и молекулярно-биологические проявления социально значимых и инфекционных заболеваний в условиях неблагоприятной эпидемиологической обстановки», номер государственной регистрации 01201354566.

Новизна исследования и наиболее существенные научные результаты

1. Для оценки эпидемической ситуации, сложившейся на территории Иркутской области, автором было проведено поперечное ретроспективно-дескриптивное исследование, включающее комплексную оценку основных эпидемиологических показателей по туберкулезу и изучение биологических свойств возбудителя, распространенного на

территории региона. Впервые показано, что среди впервые выявленных лиц с диссеминированным и милиарным туберкулезом, вызванным МБТ генотипа Beijing, абсолютное большинство пациентов (93,6 %) имели сопутствующую ВИЧ-инфекцию, тогда как среди nonBeijing - только 55,5%. Автор отметила, что впервые за 10 лет на территории Иркутской области отмечено снижение частоты фиброзно-кавернозных (в 7 раз) и очаговых (в 1,3 раза) форм туберкулеза при увеличении встречаемости диссеминированных и первичных форм туберкулеза в 1,5 раза.

2. По итогам выполненного соискателем исследования впервые проанализирован значительный рост уровня резистентности к основным противотуберкулезным препаратам в период с 2004 по 2015 гг. на территории Иркутской области: доля множественной лекарственной устойчивости увеличилась у впервые выявленных с 5,6% до 46,6% и у ранее леченных больных - с 9,2% до 54,2%. При этом отмечалась лекарственная чувствительность к высоким концентрациям изониазида у впервые выявленных в 90,8%, у ранее леченных больных туберкулезом - в 82,8%.

3. В исследовании впервые для территории Иркутской области показано, что такие клинические формы туберкулеза, как фиброзно-кавернозный и туберкулез внутригрудных лимфатических узлов чаще характеризуются высокой скоростью роста возбудителя на плотных питательных средах. Показана высокая частота встречаемости микобактерий туберкулеза с высокой скоростью роста среди штаммов с множественной лекарственной устойчивостью.

4. Соискателем впервые создана прогностическая модель, позволяющая с вероятностью 80,1 % прогнозировать переход туберкулеза органов дыхания в хроническую форму у больных с низким уровнем приверженности к лечению, что позволяет проводить дифференцированный отбор больных для проведения упреждающих мероприятий по повышению приверженности лечению лиц, относящихся к группе «риска»

неблагоприятного исхода и формирования у возбудителя множественной лекарственной устойчивости.

5. Автором впервые установлено, что доминирующим генотипом МБТ, циркулирующих на территории Иркутской области, является Beijing, доля которого в изучаемой выборке пациентов составила 82,0 %. Его субтип «MIT 17» преобладает в крупных городах Иркутской области, чаще встречается у больных ВИЧ-инфекцией, ассоциирован с лекарственной устойчивостью к изониазиду, рифампицину, канамицину. Клинически туберкулез, вызванный субтипом «MIT 17», характеризуется выраженной клинической симптоматикой, более частой отрицательной динамикой и летальными исходами по сравнению с другими субтипами.

Исходя из вышеуказанного, научная новизна диссертационной работы Воробьевой О.А. очевидна.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов

Диссертационное исследование Воробьевой О.А. является законченной работой. Обоснованность научных положений, выводов, сформулированных автором, достигается адекватным выбором и тщательной разработкой дизайна. В тексте диссертации автор приводит расчеты, необходимые для достижения репрезентативности выборок. Проанализированные данные соответствуют необходимому количеству объектов исследования. Лабораторные методы исследования, примененные в работе Воробьевой О.А., являются унифицированными, с доказанной чувствительностью и специфичностью, использованное оборудование и материалы сертифицированы. Методы статистического анализа, применяемые автором, корректны в отношении типа переменных и измерительных шкал. Кроме основных, автор применил целый набор дополнительных статистических и аналитических методов, направленных на оценку и верификацию полученных результатов.

Обзор литературы охватывает современные литературные источники, автор приводит критический разбор имеющейся информации.

Основные положения, выводы и рекомендации диссертации обсуждены, четко аргументированы и логически вытекают из результатов исследования.

Значимость для медицинской науки и практики результатов, полученных автором диссертации

Научно-практическая значимость диссертационного исследования Воробьевой О.А. заключается в следующем:

1. Обобщение данных о свойствах микроорганизма и макроорганизма со всем многообразием социальных и клинических факторов, трансформированных в математическую модель, позволяет прогнозировать исход туберкулеза органов дыхания с вероятностью 80,1%. Вычисленный риск развития неблагоприятных событий создает условия для своевременного принятия предупреждающих управленческих решений. Разработанная Воробьевой О.А. для врачей-фтизиатров программа-калькулятор по прогнозированию течения туберкулезного процесса дает возможность адекватно организовывать лечебные мероприятия у впервые выявленных больных туберкулезом с низкой приверженностью к лечению.

2. Разделение автором территории Иркутской области на «зоны риска» по распространению множественной лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза с учетом географических и эпидемиологических данных обеспечивает дифференцированный подход к проведению противотуберкулезных мероприятий на территориях «высокого риска» распространения МЛУ.

3. Полученные данные о сохранении лекарственной чувствительности к высоким концентрациям изониазида у 90,8% впервые выявленных и 82,8% ранее леченных больных туберкулезом в условиях преобладания на территории Иркутской области генетического кластера Beijing, определяющего распространенность лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза к основным и резервным противотуберкулезным препаратам и темпах ее нарастания, позволяют сохранять его в схемах лечения больных туберкулезом с МЛУ с изменением дозы, пути введения и

длительности интенсивной фазы терапии у впервые выявленных и ранее леченных больных.

Личный вклад автора

Все этапы исследования – определение цели и задач, разработка дизайна, сбор, анализ и представление данных – выполнены лично автором.

Молекулярно-генетические исследования у 300 больных туберкулезом проведены заведующим Лабораторией эпидемиологически и социально значимых инфекций ФГБУ СОРАМН «Научного центра Проблем здоровья семьи и репродукции человека», доктором медицинских наук О. Б. Огарковым.

Дискриминантный анализ проведен на кафедре информатики ГБОУ ДПО ИГМАПО Минздрава России (заведующий кафедрой – И. М. Михалевич).

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации в учреждениях и научных коллективах

Результаты диссертационной работы Воробьевой О.А. обосновывают необходимость внедрения мер по организации дифференцированного подхода в работе с пациентами, имеющими риск неблагоприятного исхода туберкулеза или низкой приверженности к терапии, а также медицинских мероприятий в «зонах риска».

Материалы работы могут быть рекомендованы для практического применения в учреждениях противотуберкулезной службы фтизиатрам, эпидемиологам, организаторам здравоохранения.

Полученные автором диссертационной работы данные можно использовать для преподавания дисциплины «Фтизиатрия» студентам медицинских вузов и слушателям циклов повышения квалификации, в том числе по программам непрерывного медицинского образования.

Оценка содержания диссертации

Работа изложена на 288 страницах компьютерного текста иллюстрирована

71-ой таблицей и 35-ю рисунками. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, 4-х глав собственных исследований, обсуждения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложений. Библиографический указатель содержит 337 источников, в том числе 89 - зарубежных авторов.

Основные положения диссертации отражены в 37 научных работах, в том числе в 1 монографии и 12-ти публикациях в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для публикаций основных положений на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Содержание автореферата полностью соответствует диссертации. Выводы, практические рекомендации, положения, выносимые на защиту, сформулированы корректно и логично следуют из основных результатов проведенных исследований. Принципиальных замечаний по работе нет.

Автор демонстрирует свободное владение тематикой исследования, умение ставить научные гипотезы, планировать работу, применять современные методы математического моделирования, клинικο-диагностических испытаний, статистического анализа и представления данных.

Заключение

Диссертационная работа Воробьевой Ольги Александровны на тему «Влияние биологических свойств микобактерий туберкулеза, социальных и клинических факторов на эффективность лечения больных туберкулезом в условиях неблагоприятной эпидемической ситуации» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия, является научно-квалифицированной работой, в которой на основании выполненного автором исследования содержится решение научной проблемы, имеющей важное значение для фтизиатрии, – выявление факторов, влияющих на течение заболевания в условиях неблагоприятной эпидемической ситуации у больных туберкулезом, а также научное

обоснование и разработка дифференцированных организационных и клинических мероприятий для предотвращения неблагоприятных исходов заболевания и предупреждению формирования множественной лекарственной устойчивости возбудителя.

По актуальности, методологическому уровню, научной новизне, практической значимости, содержанию и форме, полноте изложения и обоснованности выводов работа Воробьевой О.А. полностью соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия.

Диссертация и отзыв обсуждены и одобрены на заседании Ученого совета федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол №3 от 22 марта 2017 г.

Отзыв составила:

Ведущий научный сотрудник, д.м.н.

Т. Е. Тюлькова

Подпись Татьяны Евгеньевны
Тюльковой ЗАВЕРЯЮ

Ученый секретарь ФГБУ УНИИФ
Минздрава России, к.б.н.

620039, г. Екатеринбург,
ул. 22-го партсъезда 50,
tulkova@uniif.ru,
8(343)333-44-67



Д.В. Вахрушева