ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА
доктора медицинских наук, профессора Копыловой Инны Федоровны
на диссертацию Воробьевой Ольги Александровны
«ВЛИЯНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА, СОЦИАЛЬНЫХ И КЛИНИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ В УСЛОВИЯХ НЕБЛАГОПРИЯТНОЙ ЭПИДЕМИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ»,
представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия.

Актуальность темы диссертационного исследования. Несмотря на положительную динамику основных эпидемиологических показателей по туберкулезу в Российской Федерации (как и в мире в целом), туберкулез остается одной из важнейших проблем человечества. Наиболее неблагоприятная ситуация в стране сложилась в ее восточных регионах. Изучение влияния биологических свойств возбудителя туберкулеза (его генотипа, жизнеспособности, лекарственной устойчивости и др.) наряду с социальными и клиническими факторами на эффективность лечения больных туберкулезом в условиях наиболее выраженного эпидемиологического неблагополучия по туберкулезу (на примере Иркутской области) создает возможность повышения эффективности противотуберкулезных мероприятий, в первую очередь в лечении больных. Следовательно, тема настоящего диссертационного исследования весьма актуальна.

Цель и задачи исследования. Цель диссертационной работы – выявить факторы (социально-демографические, клинико-рентгенологические, приверженность лечению пациентов, микробиологические и генетические свойства возбудителя) у больных туберкулезом, влияющие на течение заболевания в условиях неблагополучной эпидемической ситуации, для предотвращения неблагоприятных исходов и формирования множественной лекарственной устойчивости.

Задачи исследования четко сформулированы и соответствуют поставленной цели.

Научная новизна результатов исследования

- впервые получены и систематизированы данные о структуре и динамике показателей лекарственной устойчивости МБТ с 2004 по 2015 гг. в Иркутской области к противотуберкулезным препаратам основного и резервного ряда;

- показано повышение скорости роста МБТ при формировании МЛУ и развитии таких клинических форм туберкулеза, как ТВГЛУ и фиброзно-кавернозный туберкулез;
- впервые установлена зависимость распространения МЛУ МБТ от интенсивности миграции населения, отдаленности территории от районного центра и исходного уровня заболеваемости туберкулезом;
- установлено, что течение специфического процесса, вызванного «пекинским» генотипом МБТ, характеризуется частым развитием инфильтративных форм туберкулеза, частым сочетанием с ВИЧ-инфекцией при диссеминированных процессах, замедленной положительной динамикой клинических проявлений ТБ при лечении;
- впервые определено отрицательное влияние субтипа «MIT17» генотипа «Пекин МБТ» на клиническое течение, формирование ЛУ, эффективность лечения и исходы туберкулеза органов дыхания.

Практическая значимость работы. Высокий уровень лекарственной резистентности МБТ в Иркутской области явился основанием для рекомендаций обязательного обследования всех бактериовыделителей на ЛЧ с использованием молекулярно-генетических методов и назначением адекватного лечения. При этом рекомендовано определить ЛУ к двойным концентрациям изониазида. Установленное диссертантом наличие ЛУ только к малым концентрациям данного препарата у большинства пациентов позволяет, по мнению автора, сохранять данный препарат в схемах химиотерапии больных с МЛУ.

Автором выделены в Иркутской области «Зоны высокого риска» по распространению МЛУ среди больных туберкулезом. На основании выявленных факторов риска неблагоприятных исходов туберкулеза разработана «программа-калькулятор» для врачей-фтизиатров по прогнозированию результатов лечения и принятию необходимых мер. Определение генотипов и субтипов генотипа «Пекин МБТ» рекомендовано для назначения и коррекции химиотерапии, определения ее длительности.

Материалы, методы исследования и достоверность результатов. В исследовании использован большой статистический, клинический и микробиологический материал. Проведено поперечное ретроспективно-дескрептивное, а также ретроспективное когортные исследования. Схемы

проведения обоих методов наглядно представлены в диссертиационной работе. Использованы также современные клинические, лучевые лабораторные и генетические методы. Полученные результаты обработаны статистически компьютерной программой.

Применение современных информативных методов исследования, адекватных поставленной цели и задачам, в сочетании со статистическими и математическими методами обработки данных, несомненно, подтверждает обоснованность и достоверность полученных результатов.

Положения, выносимые на защиту сформулированы четко, соответствуют цели и задачам исследования.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 288 страницах компьютерного текста и состоит из введения, 7 глав, обсуждения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложений. Список литературы представлен 337 источниками, из которых 89 – зарубежных авторов. Результаты исследования проиллюстрированы 71 таблицей и 35 рисунками. Обращает на себя внимание хорошее качество иллюстрационного материала, обеспечивающего наглядность представленных данных.

Содержание диссертации. Во введении автор обосновывает актуальность исследования, формулирует цель и задачи, показывает научную новизну результатов исследования, освещает их теоретическую и практическую значимость, виды и методы внедрения в практику, излагает положения, выносимые на защиту, характеризует публикации по теме работы.

Автором проведен довольно полный обзор отечественной и зарубежной литературы по теме исследования. Особый интерес вызывает генетическая характеристика МБТ. Показано широкое распространение наиболее агрессивного и опасного генотипа «Пекин». Неудовлетворительная эффективность лечения больных туберкулезом в нашей стране обусловлена не только недостатком в его проведении, но и генотипическими особенностями возбудителя. Диссертантом показано большое внимание в литературе, уделенное изучению факторов, влияющих на эффективность лечения. Автор приходит к заключению, что недостаточно изучена взаимосвязь биологических и генетических свойств МБТ с клиническими и эпидемиологическими, социальными факторами в их влиянии на

эффективность лечения.

Ольга Александровна провела детальный анализ эпидемиологической обстановки по туберкулезу в Иркутской области в динамике и показала ее выраженную напряженность (глава 3). Детально изучена также жизнеспособность и лекарственная устойчивость МБТ в Иркутской области и по отдельным ее территориям (глава 4). Высокая жизнеспособность МБТ чаще наблюдалась при наличии МЛУ МБТ, сочетании ТБ с ВИЧ-инфекцией, наличии ТБ ВГЛУ, а также у впервые выявленных больных. Требуют особого внимания полученные автором данные о характере ЛУ МБТ к изониазиду, а именно, преобладание резистентности к низким концентрациям препарата, не препятствующим его включению в схемы химиотерапии.

При ранжировании факторов, влияющих на эффективность лечения больных туберкулезом легких (глава 5), наиболее информативным признаком для определения прогноза неблагоприятного течения заболевания явились табакокурение, алкогольная и наркотическая зависимости. 2-е место по значимости заняло наличие полости распада, третье – ЛУ к R, как маркеру МЛУ. Диссертантом разработан достаточно точный алгоритм прогноза исхода заболевания, применимый уже в первые дни обследования пациента и установления диагноза. Составленная прогностическая модель предназначена для отбора пациентов с целью проведения мероприятий, предупреждающих неблагоприятный исход заболевания.

Большой интерес представляют результаты изучения диссертантом генетической характеристики микобактерий туберкулеза на территории Иркутской области (6 глава). Показано, что доминирует «пекинский» генотип. Изучены особенности состава больных и эффективность их лечения в зависимости от генотипа МБТ, а также его субтипов. Наиболее неблагоприятное течение туберкулеза наблюдалось при субтипе «MIT17» генотипа «Пекин», в том числе за счет нередкого сочетания туберкулеза с ВИЧ-инфекцией.

Обсуждение результатов исследования (7 глава) проведено в логической последовательности, с привлечением литературных данных, предложением гипотез для объяснения некоторых фактов.

Комплексный анализ ситуации по туберкулезу с изучением биологических свойств возбудителя туберкулеза позволил определить приоритетные направления

работы фтизиатрической службы Иркутской области и оптимизировать пути решения проблем.

Выводы и практические рекомендации сформулированы достаточно четко, научно обоснованы, вытекают из результатов исследования, отражают выполнение поставленных задач и достижение цели исследования, соответствуют положениям, вынесенным на защиту. Содержание автореферата, изложенного на 42 страницах, соответствует основным положениям диссертации.

Основные материалы работы широко представлены и обсуждены на научно-практических форумах различного уровня.

По теме диссертации опубликовано 37 научных работ, в том числе 1 монография и 12 статей в научных изданиях, включенных в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Результаты исследования внедрены в практику преподавания фтизиатрии в Иркутской государственной медицинской академии постдипломного образования и Иркутского государственного медицинского университета, а также в практическую работу «Иркутской областной клинической больницы». Диссертантом принято участие в разработке нескольких приказов Министерством здравоохранения Иркутской области по результатам исследования.

Таким образом, О.А. Воробьевой в результате проведенного тщательного многостороннего анализа выявлены факторы, влияющие на течение и исходы туберкулеза в условиях неблагоприятной эпидемической ситуации Иркутской области. Показана значительная роль при этом биологических свойств микобактерий туберкулеза: высокой частоты лекарственной резистентности как к препаратам основного, так и резервного ряда, преобладания «пекинского» генотипа с наиболее выраженной агрессивностью его субтипа «MIT17», высокой скорости роста МБТ.

Положительно оценивая результаты диссертационного исследования, считаю нужным сделать некоторые замечания и задать вопросы, не имеющие принципиального значения и не снижающие ценность работы.

Замечания и вопросы

1. К научной новизне исследования отнесено определение социальных и клинических факторов, влияющих на эффективность лечения больных с впервые выявленным туберкулезом. Но большинство таких факторов (характер исходного туберкулезного процесса, приверженность лечению, социальная дезадаптация и др.) давно изучены, как показано в обзоре литературы.

2. Заключения автора о необходимости обследования бактериовыделителей на ЛУ МБТ в 100% случаев не представляет новизны; такое требование давно предъявляется при обследовании больных туберкулезом на всей территории РФ.

3. В обзоре литературы (стр. 29) диссертант объясняет рост показателя смертности от туберкулеза в Иркутской области увеличением доли пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции. Известно, что в качестве причины смертности больных с сочетанной инфекцией учитывается не туберкулез, а ВИЧ-инфекция в ее последних стадиях. Следовательно, рост количества таких больных не может повлиять на уровень показателя смертности от туберкулеза, но увеличивает общее количество умерших больных туберкулезом (смертность от всех причин).

4. В обзоре литературы Воробьева О.А. отмечает в качестве положительной тенденции в Иркутской области снижение инвалидности по туберкулезу. Но хорошо известно, что данное явление объясняется изменением критериев признания больного инвалидом в РФ в последние годы.

5. Иногда встречаются дефекты в формулировках (охват профосмотрами на 100000 вместо % - стр. 29, 1-ый абзац и некоторые другие).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Воробьевой Ольги Александровны «Влияние биологических свойств микобактерий туберкулеза, социальных и клинических факторов на эффективность лечения больных туберкулезом в условиях неблагоприятной эпидемической ситуации» является завершенной самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой представлено современное решение актуальной научной проблемы по выяснению факторов, влияющих на течение туберкулеза в условиях неблагоприятной эпидобстановки и определению путей предотвращения неблагоприятных исходов заболевания. Это дает возможность

использовать результаты работы для научных и практических целей во фтизиатрии.

Диссертация Воробьевой Ольги Александровны «Влияние биологических свойств микобактерий туберкулеза, социальных и клинических факторов на эффективность лечения больных туберкулезом в условиях неблагоприятной эпидемической ситуации» полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к докторским диссертациям. Автор диссертации Ольга Александровна Воробьева заслуживает присвоения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия.

Официальный оппонент
профессор кафедры фтизиатрии
ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор И.Ф. Копылова

Сведения об авторе отзыва: Копылова Инна Федоровна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фтизиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России).
Почтовый адрес: 650029, Кемерово, ул. Ворошилова, 22а,
телефон/факс (8-3842) – 734856, e-mail: kemsma@kemsma.ru.

Подпись профессора кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, д.м.н., профессора И.Ф. Копыловой удостоверяю:
Проректор по научной работе ФГБОУ ВО КемГМУ
доктор мед. наук, профессор Т.В. Попонникова