

ОТЗЫВ

официального оппонента доцента кафедры туберкулеза ФПК и ППВ ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, доктора медицинских наук Краснова Дениса Владимировича на диссертацию Воробьевой Ольги Александровны на тему «Влияние биологических свойств микобактерий туберкулеза, социальных и клинических факторов на эффективность лечения больных туберкулезом в условиях неблагоприятной эпидемической ситуации», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия.

Актуальность избранной темы не вызывает сомнений. Несмотря на снижение заболеваемости туберкулезом в России, существует ряд нерешенных проблем, таких как рост бактериовыделителей с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. Иркутская область, в которой автор проводила исследование, является лидирующим в стране регионом по ВИЧ-инфекции и одним из неблагополучных по туберкулезу. В последние годы отмечается неуклонный рост больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью, с сочетанием с ВИЧ-инфекции.

Современные особенности возбудителя усложняют процесс излечения данного заболевания. Широкому распространению лекарственной устойчивости способствуют сложности в доступности для пациентов необходимых препаратов для IV и V режимов химиотерапии, назначаемых при множественной и широкой лекарственной устойчивости, низкой приверженностью к лечению части пациентов, что приводит к накоплению на диспансерном учете неэффективно леченных хронических больных-бактериовыделителей, представляющих эпидемическую угрозу обществу.

Кроме того, лекарственную устойчивость обуславливают генетические особенности микобактерий туберкулеза. Известно, что от 50% до 80% мультирезистентных штаммов в России и Европе представлены генотипом «Beijing». Сложившаяся ситуация требует наиболее пристального внимания, а больные, выделяющие микобактерии «Пекинского» семейства, представляют группу риска и требуют более глубокого изучения причин неэффективности лечения.

Таким образом, тема диссертационного исследования Воробьевой Ольги Александровны, посвященного изучению влияния биологических свойств возбудителя туберкулеза, социальных и клинических факторов на эффективность лечения больных, проживающих в Иркутской области – регионе, неблагополучном по туберкулезу, несомненно актуальна как в

научном плане, так и для практического здравоохранения.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Представленное исследование является научным трудом, посвященным выявлению факторов, влияющих на клиническое течение туберкулеза в эпидемически неблагополучном регионе – Иркутской области и разработки организационных и лечебных мероприятий для предотвращения неблагоприятных исходов и формирования множественной лекарственной устойчивости. Результаты работы дополняют существующие представления об эпидемической ситуации по туберкулезу в Иркутской области. На большом клиническом материале автором всесторонне изучена распространенность множественной лекарственной устойчивости в регионе, биологические свойства и структура генотипов микобактерий, клиническая структура заболевания, вызванного «Пекинским» штаммом возбудителя, эффективность лечения различных категорий пациентов с анализом и прогнозированием неудач.

Автором установлена взаимосвязь основных эпидемиологических показателей в Иркутской области с множественной лекарственной устойчивостью, получены и систематизированы данные о структуре лекарственной резистентности к противотуберкулезным препаратам и динамике этих показателей за последние 10 лет. Показаны различия в скорости роста культур в зависимости от чувствительности и клинической формы заболевания – высокая скорость роста выявлена у множественно лекарственно-устойчивых штаммов, при туберкулезе внутригрудных лимфоузлов и фиброзно-кавернозном туберкулезе. Определены районы Иркутской области с высоким риском распространения множественной лекарственной устойчивости, прослежена взаимосвязь от интенсивности миграции, отдаленности от районного центра, плотности населения и исходного уровня заболеваемости.

Выявлены факторы, оказывающие влияние на эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких, на основании чего автором создана прогностическая модель для определения риска неблагоприятных исходов лечения впервые выявленных больных. Исследован генотип возбудителя туберкулеза в Иркутской области, определено, что субтип M17 генотипа «Пекин» является маркером неблагоприятного течения туберкулеза под действием лечения, более частыми летальными исходами по сравнению с другими субтипами генотипа «Пекин».

Кроме того, выявлено, что течение специфического процесса, вызванного «пекинским» генотипом, характеризуется более частым развитием

инфильтративных форм туберкулеза, выраженными симптомами интоксикации, замедленной динамикой клинических проявлений. У подавляющего большинства впервые выявленных больных с диссеминированными и милиарными формами туберкулеза, вызванным генотипом «Пекин», имеется сопутствующая ВИЧ-инфекция.

Несомненной ценностью работы Воробьевой О.А. является разработка программы-калькулятора, позволяющей прогнозировать хронизацию туберкулеза и использовать полученную информацию для рациональной организации курса химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом

Достоверность полученных результатов и их новизна обеспечена репрезентативным микробиологическим и клиническим материалом, содержащим определение лекарственной устойчивости у 10263 культур микобактерий туберкулеза, выделенных от больных, определении жизнеспособности 5945 культур, 370 наблюдений результатов лечения больных туберкулезом легких, 222 наблюдений с определением генотипов и субтипов генотипа возбудителя. В работе использованы современные методы сбора, анализа и представления результатов, их статистической обработки. Выбранные в диссертации методы обследования пациентов по своей эффективности соответствуют современному уровню исследований, применяемых в клинической практике.

В существующих работах, посвященных изучению неудач лечения больных туберкулезом, выделяются либо клинические, либо эпидемиологические, либо психологические факторы, оказывающие влияние на эффективность лечения впервые выявленных больных, отсутствуют сведения о классификации предикторов, рекомендации носят эмпирический характер. Настоящая работа является первым комплексным исследованием эпидемической ситуации по туберкулезу, включающим изучение биологических свойств возбудителя на различных территориях, позволяющее выделить приоритетные направления работы фтизиатрической службы, прогнозировать наиболее вероятные варианты исхода заболевания у впервые выявленных больных для последующей коррекции лечебных мероприятий.

Оценка содержания диссертации и ее оформления. Диссертация изложена на 288 страницах текста и состоит из введения и 7 глав, в том числе из обзора литературы (1 глава), характеристики материала и методов лечения (2 глава), описания результатов собственного исследования (3-6 главы), обсуждения полученных результатов (7 глава), 4 выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы из 337 источников (89 зарубежных) и списка иллюстративного

материала (35 рисунков и 71 таблица), 13 справочных приложений.

Во введении раскрыта актуальность выполненного автором исследования, его цель и задачи, научная новизна и практическая значимость. Сформулированы положения, выносимые на защиту.

В первой главе «Обзор литературы» автор анализирует современные литературные сведения по проблеме биологических свойств возбудителя туберкулеза, в том числе – генетических, и влияния их на эпидемическую ситуацию, эффективность лечения пациентов. Автором проведен анализ важнейших исследований отечественных и зарубежных авторов, выполненных в самое последнее время и свидетельствующих о сложной ситуации по туберкулезу в мире, стране и Иркутской области, обусловленное в первую очередь высоким распространением ВИЧ-ассоциированного туберкулеза и туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Представлены все современные методики этиотропного и патогенетического лечения, представлены сведения о возможностях и проблемах хирургического лечения туберкулеза. Имеющиеся в главе сведения о «Пекинских» штаммах микобактерий позволяет заключить, что проблема эпидемии туберкулеза в нашей стране обусловлена в первую очередь экспансией именно этого генетического семейства возбудителя.

Сопоставление данных наиболее авторитетных научных публикаций убеждает в актуальности темы и приводит к заключению, что многие аспекты биологических и генетических свойств микобактерий туберкулеза не освещены. Из главы следует, что предотвращение амплификации лекарственной устойчивости и коррекция подходов к лечебным мероприятиям у пациентов из категории повышенного риска неблагоприятного исхода является одной из важнейших проблем современной фтизиатрии.

Материал и методы исследования детально описаны во второй главе, которая дает полное представление о целесообразности использования того или иного метода для решения поставленных задач. Избранные автором методы обследования пациентов современны.

Результаты собственных исследований, представленные в 3-6 главах, свидетельствуют о том, что соискателем проделана исключительно трудоемкая и тщательно проанализированная работа. Третья глава посвящена крайне напряженной эпидемиологической ситуации по туберкулезу в Иркутской области, выражающейся высокими показателями заболеваемости, распространенности и смертности, в два раза превышающими среднероссийские. В структуре клинических форм у впервые выявленных больных высок удельный вес диссеминированной и фиброзно-кавернозной форм туберкулеза. Динамика множественной лекарственной устойчивости

находится в тесной прямой корреляционной связи с заболеваемостью, бациллярной заболеваемостью, распространенностью туберкулеза и смертностью от туберкулеза. Эффективность лечения по показателям прекращения бактериовыделения (70,8%) и закрытия полостей распада (58,7%) в регионе низкая.

В четвертой главе автором представлены сведения о биологических свойствах возбудителя туберкулеза в Иркутской области. В половине случаев (50,8%) выявлена популяция микобактерий туберкулеза с низкой степенью жизнеспособности. Возбудитель с высокой жизнеспособностью выявлялся чаще у пациентов с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов ассоциированным с ВИЧ-инфекцией, с инфильтративным, диссеминированным и фиброзно-кавернозным туберкулезом. В регионе выявлены тенденции выраженного роста множественной лекарственной устойчивости. Автор провела исследование в 7 объединенных муниципальных образованиях области, основанное на изучение распространенности лекарственно-устойчивого туберкулеза, выявлены особенности в четырех неблагополучных территориях, требующих принятия мер по совершенствованию микробиологической диагностики, организации лечения впервые выявленных больных с учетом чувствительности, а также усиления контроля на всех этапах основного курса химиотерапии.

В пятой главе представлен анализ факторов, влияющих на неблагоприятный исход лечения впервые выявленных больных, прослежены причинно-следственные связи перевода из I группы диспансерного учета во II (хронизация процесса, неудача в лечении) или III (благоприятный исход, предпосылки к выздоровлению) группу. Наиболее информативным признаком, определяющим неблагоприятный прогноз, явился фактор зависимости больного от табакокурения, алкогольной и наркотической зависимости. Второе место по значимости занимал фактор деструкции легочной ткани, третье – наличие устойчивости к рифампицину. Значимыми предикторами неблагоприятного исхода также были распространенность процесса в легочной ткани более двух сегментов и клинический диагноз на момент взятия пациента на учет, сопутствующие ХНЗЛ. На основании полученных результатов автором разработана прогностическая модель исходов лечения у впервые выявленных больных в виде калькулятора, удобного для практического применения.

Шестая глава демонстрирует генетическую характеристику возбудителя туберкулеза на изучаемой территории. Проведена сравнительная оценка клинических проявлений заболевания, лекарственной устойчивости возбудителя и эффективности лечения у 222 больных, разделенных на две

группы в зависимости от характеристик возбудителя - туберкулез вызван МБТ «пекинского» и «не пекинского» генотипов. Течение специфического процесса, вызванного «пекинским» генотипом, характеризуется более частым развитием инфильтративного туберкулеза легких, выраженными симптомами интоксикации, замедленной динамикой на фоне лечения. Кроме того, автором проведено внутривидовое исследование группы «Пекин», выявлено, что субтип «MIT 17» преобладает в крупных городах Иркутской области, чаще встречается у больных ВИЧ-инфекцией, ассоциируется с множественной лекарственной устойчивостью. Течение туберкулеза, вызванного данным субтипом характеризуется выраженной клинической симптоматикой, прогрессированием процесса и летальными исходами по сравнению с другими субтипами.

В седьмой главе обсуждаются результаты проведенного исследования. Еще раз убедительно подчеркивается актуальность задач настоящего исследования. Полученные результаты сопоставляются с современными литературными данными по тематике диссертации.

На основании выполненных исследований и поставленных задач автором сделано 8 выводов, достоверность которых несомненна.

Принципиальных замечаний по диссертации нет. В работе выявлен ряд неточностей:

- В работе используется метод ускоренного молекулярно-генетического определения лекарственной устойчивости GeneXpert, позволивший назначать IV режим химиотерапии как стартовый. Данный метод не упомянут в главе «Материал и методы исследования», где указано что определение лекарственной устойчивости проводилось стандартным непрямым методом абсолютных концентраций и с помощью автоматизированной системы ВАСТЕС MGIT 960.

- Рисунки 2 и 25 абсолютно одинаковы и представляют собой карту объединенных территорий Иркутской области, вполне было бы достаточно одного рисунка на стр.115.

- В параграфе 5.2 на стр. 148 допущена опечатка - указано, что из 199 больных III группы диспансерного учета у 94 сформировались малые остаточные изменения, у 105 – большие. На странице 153 указана правильная информация - у 94 человек были большие изменения, а у 105 – малые, подтверждаемая данными таблицы 35 и последующим анализом.

- В таблице 36 «Эффективность лечения больных туберкулезом во II и III группах диспансерного учета» в отношении III группы прекращение бактериовыделения возникло не у 189 из 185 больных, а у 195 из 199. Проценты указаны верно – 98,0. Закрытие полости распада не у 143 из 140, а

у 133 из 150. Проценты не верны – указано 97,9%, в действительности – 88,7%. Выявленные ошибки не оказали влияния на разницу p , которая осталась менее 0,01. Подпись «(без МЛУ)» в описании факторов также является опечаткой. Сама таблица и анализ эффективности лечения между II и III группами диспансерного учета носит более информативный характер, так как известно, что во II группу переводятся пациенты с хронизацией процесса с неудачами в лечении, а в III группу – с положительной динамикой с предпосылками к выздоровлению.

По последнему замечанию возник вопрос:

- Во II группе у части хронических больных наблюдались прекращение бактериовыделения и закрытие полости распада. Данный эффект был зафиксирован при нахождении больных в I группе учета и они, не смотря на эффективное лечение были переведены во вторую группу или уже после перевода в группу? Какова дальнейшая судьба этих больных, они перешли в III группу и, если перешли, то через какой промежуток времени?

В итоге можно заключить, что представленная к защите диссертация и автореферат Воробьевой Ольги Александровны на тему «Влияние биологических свойств микобактерий туберкулеза, социальных и клинических факторов на эффективность лечения больных туберкулезом в условиях неблагоприятной эпидемической ситуации» представляют теоретическую и практическую ценность, а автор показала себя способным и профессионально состоявшимся научным исследователем. Работа написана хорошим литературным языком, фактический материал проиллюстрирован рисунками и качественными таблицами.

Выводы достаточно обоснованы, хорошо аргументированы и полностью отражают результаты работы.

Опубликованные по теме диссертации 37 научных работ, в том числе 1 монография соответствуют ее содержанию и полно отражают полученные исследователем результаты. Из них – 12 статей опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Автореферат в полной мере отражает содержание диссертации.

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным положением о порядке присуждения ученых степеней. Диссертация 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 по своему содержанию, новизне, научной и практической значимости,

Официальный оппонент,
доцент кафедры туберкулеза ФПК и ППВ, д.м.н.,
ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России
630091 Новосибирск, Красный проспект, 52
раб.тел. +7(383)2037825
моб.тел. +79139172922
e-mail: Krasnov77@bk.ru

Краснов Денис Владимирович

Подпись д.м.н. Краснова Д.В. заверяю:



W. J. Omer