

ОТЗЫВ

официального оппонента доцента кафедры туберкулеза ФПК и ППВ ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, доктора медицинских наук Краснова Дениса Владимировича на диссертацию Батищевой Татьяны Леонидовны на тему «Предикторы неблагоприятного исхода инфильтративного туберкулеза легких», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия.

Актуальность избранной темы связана с трудностями лечения впервые заболевших больных наиболее часто встречающейся формой туберкулеза легких – инфильтративной. Несмотря на успехи современных схем химиотерапии у большинства пациентов, впервые заболевающих туберкулезом легких, у ряда больных не удается достигнуть закрытия бактериовыделения и полостей распада. Большинство клиницистов знает, что часто отсутствия положительного результата стоит ожидать у пациентов с низкой приверженностью к лечению, со склонностью к асоциальному поведению с частым приемом алкоголя и наркотических веществ, у больных с наличием сочетания ВИЧ-инфекции и туберкулеза, с полиморбидным статусом. Кроме того, по данным статистической отчетности, эффективность лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью в стране не превышает 70%. Неэффективно леченные пациенты переходят во II группу диспансерного учета и пополняют контингенты больных-хроников с сохраняющимся бактериовыделением, представляющим эпидемическую угрозу обществу. Поэтому определение факторов неэффективного лечения впервые заболевших пациентов путем научного анализа неудач в лечении является важнейшей задачей фтизиатрии. Несомненно, полученные данные позволят оптимизировать лечебную тактику в практике работы врача-фтизиатра.

Таким образом, тема диссертационного исследования Батищевой Татьяны Леонидовны, посвященного выявлению предикторов неэффективного лечения больных инфильтративным туберкулезом лёгких, 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 и изучению причин неудач стационарного лечения впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких. Результаты работы дополняют существующие представления об эффективности современных

методов лечения больных инфильтративным туберкулезом легких. На большом клиническом материале автором всесторонне изучены факторы, достоверно влияющие на исход стационарного этапа лечения инфильтративного туберкулеза у когорты впервые выявленных больных. Кроме того, автором проанализированы предикторы неудач в лечении социально-сохранных пациентов, выделенных в отдельную когорту. Выявлено, что у общей когорты и у социально-сохранных больных есть общие факторы, обладающие предикторной значимостью, такие как наличие деструктивных изменений в легочной ткани, отрывов от лечения, отсутствие адекватной дезинтоксикационной терапии. Только для общей когорты больных предикторами неблагоприятного исхода явились статус безработного трудоспособного возраста, социальная дезадаптация пациента, наличие дыхательной недостаточности, сопутствующих заболеваний, нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты, в частности – сочетание желудочно-кишечных расстройств и нейротоксических реакций, обусловленных химиотерапией туберкулеза. Для когорты социально-сохранных больных определены дополнительные предикторы неблагоприятного исхода стационарного лечения, такие как образовательный ценз пациента, наличие бактериовыделения с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, развитие желудочно-кишечных расстройств и нейротоксических реакций, обусловленных химиотерапией, изменение режима химиотерапии и выбор II режима как стартового.

Соискателем оценены связи между исходом стационарного этапа лечения, выраженностью эндогенной интоксикации и нарушений общей реактивности организма, определяемых по величинам индексов крови, рассчитываемым в разные сроки лечения.

Несомненной ценностью работы Батищевой Т.Л. является разработка бинарных логит-регрессионных моделей прогнозирования исходов стационарного этапа лечения пациентов. На основании полученных результатов автором создана «Шкала оценки риска неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких», подготовлены методические рекомендации «Прогнозирование исхода инфильтративного туберкулеза легких у впервые выявленных больных» для врачей фтизиатров.

Достоверность полученных результатов и их новизна обеспечена репрезентативным клиническим материалом, содержащим 390 и 260 наблюдений результатов лечения впервые выявленных больных в Омской области. Размер выборки определен путем вычисления необходимого числа наблюдений по методике, принятой для социально-гигиенических

исследований. 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 факторов, способных оказать влияние на течение и исход заболевания, для создания приемлемой многокомпонентной модели прогнозирования эффективности лечения больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких еще на стационарном этапе лечения.

Оценка содержания диссертации и ее оформления. Диссертация изложена на 219 страницах текста и состоит из введения и 3 глав, в том числе из обзора литературы (1 глава), характеристики материала и методов лечения (2 глава), описания результатов собственного исследования (3 глава), заключения, 4 выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы из 231 источника (32 зарубежных) и списка иллюстративного материала (1 рисунок и 64 таблицы). Имеется список сокращений.

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

Обзор литературы дает представление о существующих нерешенных проблемах во фтизиатрии, ведущими из которых являются лекарственная устойчивость возбудителя и сочетание туберкулеза с ВИЧ-инфекцией. Автором проведен анализ важнейших исследований отечественных и зарубежных авторов, выполненных в самое последнее время и свидетельствующих о значительном патоморфозе инфильтративного туберкулеза за последнее десятилетие, о более низкой эффективности современных схем химиотерапии у больных с распространенными специфическими процессами, с сохраняющимся бактериовыделением, с множественной лекарственной устойчивостью, с негативным отношением к лечению со стороны самих пациентов. Сопоставление данных наиболее авторитетных научных публикаций убеждает в актуальности темы и приводит к заключению, что многие аспекты комплексного лечения больных

инфильтративным туберкулезом не освещены. Из главы следует, что выявление предикторов неэффективности лечения данной категории пациентов является одной из важнейших задач современной фтизиатрии.

Материал и методы исследования детально описаны в главе 2. Они дают 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 главе, свидетельствуют о том, что соискателем проделана исключительно трудоемкая и тщательно проанализированная работа. Каждое научное и практическое положение, изложенное в этих главах, обосновано сведениями о клинической структуре исследуемых пациентов, подробно обработаны анамнестические данные, демонстрирующие социальные группы лиц, заболевших инфильтративным туберкулезом. Глава богата таблицами, иллюстрирующими словесное описание. В подглаве 3.1 представлен анализ влияния на исход стационарного этапа лечения впервые выявленных больных социальных, эпидемиологических и медицинских факторов, характеристик и клинических проявлений специфического процесса, компонентов терапии, патогенетических факторов. Вначале автор представляет углубленный предварительный разведочный анализ вышеперечисленных факторов, далее оценивает степень влияния каждого составляющего на неблагоприятный исход стационарного лечения с определением предикторной значимости. В результате одно- и многофакторного анализа установлено, что предикторами неблагоприятного исхода лечения являются: социальная дезадаптация пациента, употребление психоактивных веществ, наличие распространенного процесса, наличие желудочно-кишечных расстройств и их сочетания с нейротоксическими реакциями, обусловленными химиотерапией, низкой приверженностью больного к выполнению врачебных рекомендаций, отсутствие дезинтоксикационной терапии, необходимой при изменении величин индексов крови. Подглава 3.2 посвящена аналогичному анализу предикторов неудач в лечении в выделенной группе социально-сохранных пациентов. Кроме выявленных предикторов для общей когорты пациентов установлено, что для социально-сохранных больных неблагоприятный исход зависит от степени образования пациента, наличия бактериовыделения с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, развития желудочно-кишечных расстройств и нейротоксических реакций, обусловленных приемом противотуберкулезных препаратов, изменение режима химиотерапии и выбор ИБ режима как стартового.

В заключении обсуждаются результаты проведенного исследования.

Еще раз убедительно подчеркивается актуальность задач настоящего исследования, приводятся современные данные об эффективности лечения впервые выявленных больных в Омской области – в 2015 году закрытие полостей распада и абациллирование достигнуто менее чем у 70% пациентов. Сложившаяся сложная ситуация в регионе побудила автора исследовать причины неудач в лечении. Указывается, что особого внимания требуют социально-дезадаптированные и социопатические группы больных, у которых воздействие на психологические, медицинские, клинические факторы позволит добиться положительного результата в лечении. У социально-сохранных больных устранение проблем, связанных с заболеванием туберкулезом на работе и в семье, вовремя оказанная психологическая помощь, борьба с табакокурением позволит улучшить эффективность комплексного лечения.

На основании выполненных исследований и поставленных задач автором сделано 4 вывода, достоверность которых несомненна.

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

- В таблице 14 ошибочно указано общее количество больных в группах.

- В тексте диссертации автор пользуется термином «гражданский брак», подразумевая собой сожительство без заключения брака, тогда как гражданский брак – это брак, официально зарегистрированный в ЗАГС.

- Ошибочно в когорте социально-сохранных пациентов в описании критерия исключения «социально-дезадаптированные пациенты» указаны лица, освободившиеся из мест заключения, так как отбывшие наказание считаются условно исправившимися. Тем более, в когорте встречаются 5 случаев с судимостью в анамнезе.

- В 3 главе на стр.73 упоминается метод ускоренного молекулярно-генетического определения лекарственной устойчивости GeneXpert, который следовало упомянуть в главе «Материал и методы исследования», где указано что определение лекарственной устойчивости проводилось методом абсолютных концентраций на среде Левенштейна-Йенсена. Сам метод написан неправильно - «Gen-Expert».

- Приказ 109 от 21 марта 2003 года, а не от 22 марта (стр. 40).

Возник ряд вопросов для научной дискуссии:

- Какие были показания к назначению гепатопротективной терапии (карсил или эссенциале) каждому пациенту, вошедшему в исследование?

- IIb режим химиотерапии показан больным с высоким риском лекарственной устойчивости и назначается до получения результатов микробиологического исследования. Почему во всех группах от начала к

окончанию лечения количество пациентов, которым назначен Пб режим, увеличилось, если при подтверждении устойчивости возбудителя должна следовать смена режима?

- Более половины больных социально-сохранной когорты из основной группы (57%) были прооперированы. Прокомментируйте таблицу 58 - хирургическое лечение вошло в комплекс лечебных мероприятий с последующей оценкой эффективности или представлена информация о хирургическом лечении после окончания исследования и определения эффективности комплексного терапевтического лечения? Перестали ли эти больные после оперативного лечения считаться неэффективно леченными?

В итоге можно заключить, что представленная к защите диссертация и автореферат Батищевой Татьяны Леонидовны на тему «Предикторы неблагоприятного исхода инфильтративного туберкулеза легких» представляют теоретическую и практическую ценность, а автор показала себя способным и профессионально состоявшимся научным исследователем. Работа написана хорошим литературным языком, фактический материал проиллюстрирован качественными таблицами.

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

Опубликованные по теме диссертации 15 научных работ соответствуют ее содержанию и полно отражают полученные исследователем результаты. Из них – 9 работ 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 Батищевой Татьяны Леонидовны на тему «Предикторы неблагоприятного исхода инфильтративного туберкулеза легких» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия по своему содержанию, новизне, научной и практической значимости, полученным в ходе исследования результатам является законченной научно-квалификационной работой. На основании полученных в ходе работы результатов решена задача, имеющая важное медико-экономическое и социальное значение – определены предикторы неблагоприятного исхода комплексного лечения больных инфильтративным туберкулезом легких. Диссертационная работа соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени

