

ОТЗЫВ

официального оппонента 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 исследования сомнений не вызывает. Несмотря на снижение заболеваемости туберкулезом на территории Российской Федерации, он остается довольно распространенным инфекционным заболеванием, поражающим преимущественно нижние отделы респираторного тракта. Наиболее частой формой туберкулеза органов дыхания у впервые выявленных больных является инфильтративный туберкулез легких. Именно эта форма туберкулеза рассматривается диссертантом в исследовании.

Туберкулез – инфекционное заболевание, приоритетными направлениями в борьбе с ним являются выявление новых случаев туберкулеза и их клиническое излечение, для предотвращения дальнейшего распространения инфекции. Однако, эффективность лечения впервые выявленных больных не высока, в среднем по России по итогам года химиотерапии добиться прекращения бактериовыделения удается у 70% впервые выявленных пациентов, а процент закрытия полостей распада у впервые выявленных больных еще меньший. Представляется целесообразным выполнение исследований, направленных на повышение эффективности лечения впервые выявленного туберкулеза органов дыхания.

Среди впервые выявленных больных самой частой формой является инфильтративный туберкулез, при наличии бактериовыделения и распада легочной ткани интенсивную фазу лечения эти пациенты проходят в противотуберкулезных стационарах. Стационарный этап лечения больных является более затратным по сравнению с амбулаторным этапом в связи с расходами на гостиничные и другие услуги. Но в стационаре имеются возможности интенсификации проводимой химиотерапии за счет изменения

способов введения противотуберкулезных препаратов, применения физиотерапевтических воздействий, более широкого использования терапии сопровождения. На стационарный этап возлагаются большие надежды в плане прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада у впервые выявленных больных. Диссертант в своем исследовании анализирует причины формирования неблагоприятного исхода впервые выявленного инфильтративного туберкулеза именно во время нахождения в стационаре.

Диссертационное исследование Батищевой Татьяны Леонидовны посвящено актуальной проблеме повышению эффективности стационарного этапа лечения впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких путем выделения предикторов неблагоприятного исхода туберкулеза, для прогнозирования его исходов и влияние на них в последующем.

Диссертационная работа построена по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы по направлению исследования, описания материала и методов исследования, главы, отражающей результаты собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Всего 219 страниц текста.

Обзор литературы написан на основе изучения 231 научных работ, в том числе 139 отечественных и 92 зарубежных. Автор владеет проблемой, имеет собственное мнение по ряду позиций, определяет не изученные и спорные вопросы, которые и составили цель данного исследования.

Обзор литературы начинается с раскрытия тенденций развития эпидемической ситуации по туберкулезу в современных условиях. В этом разделе отражены особенности эпидемиологической ситуации по заболеваемости туберкулезом в регионе выполнения исследования, Омской области, показатели заболеваемости и смертности от туберкулеза в которой значительно превышают среднероссийские. Актуальность повышения эффективности лечения туберкулеза в условиях высокой распространенности туберкулеза не вызывает сомнения. Поэтому возможность выделения предикторов неблагоприятного исхода туберкулеза и создание модели прогнозирования исхода инфильтративного туберкулеза будут иметь востребованность, как в территориях с благоприятной

эпидситуацией, так и регионах, вышедших из зоны эпидемии туберкулеза, но продолжающих решать задачи повышения эффективности терапии. Результаты работы основаны на большой выборке пациентов, имеют высокий уровень современного статистического анализа, и являются достаточно обоснованными.

Далее в обзоре литературы раскрываются особенности течения инфильтративного туберкулеза легких в современных условиях. Показаны лидирующие позиции этой формы туберкулеза в структуре первичной заболеваемости. Рассмотрены социальные, демографические, гендерные особенности развития инфильтративного туберкулеза легких, его клинические и рентгенологические характеристики, иммунологические сдвиги его сопровождающие. Несомненно, повышение эффективности лечения этой формы туберкулеза будет способствовать улучшению эпидемической ситуации в целом за счет уменьшения резервуара туберкулезной инфекции в виду предотвращения развития хронических форм туберкулеза.

Наиболее интересный раздел обзора литературы посвящен анализу эффективности лечения больных туберкулезом и выделению факторов, ее обуславливающих. Автор приводит наиболее крупные исследования, посвященные выявлению факторов, определяющих исход инфильтративного туберкулеза легких. Цитирует данные исследования О.Н. Баринбойм (2009 г.), показавшей влияние на исход ассоциации трех и более социальных факторов риска, высокого уровня полиморбидности, возраста старше 40 лет, наличия множественных деструктивных изменений, выраженной интоксикации, низкого уровня комплаенса. При этом с учетом давности этого исследования, требуется обновление данных с учетом меняющейся эпидемиологической ситуации. Автор приводит результаты Е.Ю. Хазовой (2012г.). В данной работе указано, что предикторами неблагоприятного исхода инфильтративного туберкулеза у ВИЧ-инфицированных являлись социальная дезадаптация, употребление наркотиков, низкое качество здоровья. В исследовании Дударовой Т.П. (2013), продемонстрирована информативность показателей аффективного статуса в отношении замедленного закрытия полостей распада. Анализируются данные И.А. Волчегорского и соавт. (2012,2015г.) по созданию алгоритма

прогнозирования неэффективности стандартного лечения инфильтративного туберкулеза легких, базирующегося на интегративном учете показателей торакальной боли, содержания циркулирующего церулоплазмينا, активности γ -глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы в сыворотке крови, который довольно сложно воспроизвести в реальной клинической практике. Детальный обзор исследований по поиску факторов, определяющих исход заболевания у впервые выявленных больных, позволил заключить, что задача прогнозирования исходов инфильтративного туберкулеза не решена в полной мере, не существует внедренного в практику работы противотуберкулезных учреждений инструмента, позволяющего оптимизировать результаты лечения впервые выявленных больных на основе воздействия на устранимые предикторы неблагоприятного исхода.

Проблема туберкулеза, повышения эффективности его лечения, в том числе самой часто встречающейся формы у впервые выявленных больных, инфильтративного туберкулеза легких, отраженная в обзоре литературы, доказывает и актуальность, и практическую значимость проведенного диссертантом исследования.

Цель диссертации, сформулированная автором, дает полное представление об идее исследования. Задачи исследования полностью соответствуют поставленной цели. Все задачи, поставленные автором, разрешены.

Иллюстративный материал (64 таблицы, 1 рисунок), облегчает восприятие диссертации, дополняет сведения, изложенные в тексте.

Во 2-й главе представлен дизайн этапов исследования, с подробной характеристикой критериев «включения-исключения», временных периодов, событий, анализируемых факторов для этапа, изложены методики проведения клинических, бактериологических, лучевых, лабораторных исследований. Восприятие дизайна исследования в целом и его этапов облегчается наличием блок-схемы, с подробной характеристикой групп исследования и включенных в них пациентов. В главе подробно описываются методики проведения статистической обработки данных.

Методология выполнения работы соответствует современным требованиям, выполнение исследования на каждом из запланированных этапов основано на

анализе достаточно объемной выборки и адекватных методах исследования, которые позволяют сделать соответствующие выводы.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, основывается на адекватной постановке задач исследования, которые позволили раскрыть все необходимые аспекты цели исследования. Вместе с представительной выборкой, корректным статистическим анализом результатов это позволило получить убедительные данные, свидетельствующие о научной обоснованности и объективности основных положений и выводов в работе.

Наибольший интерес представляет **глава 3** диссертации, отражающая результаты собственных наблюдений автора.

Подраздел 3.1 главы 3 посвящен выявлению и классификации факторов, определяющих исход стационарного этапа лечения инфильтративного туберкулеза легких у впервые выявленных больных, диссертант обозначает их как общую когорту пациентов. Значительную часть раздела занимает анализ социальных, эпидемиологических, медицинских факторов, характеристик и клинических проявлений специфического процесса, составляющих комплексной терапии, патогенетических факторов, таких как уровень эндогенной интоксикации и состояние реактивности организма, у пациентов с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом, включенных в исследование. Выделяются факторы, связанные с неблагоприятным исходом впервые выявленного инфильтративного туберкулеза, рассчитывается степень их влияния на исход, затем устанавливается значимость этих факторов. В последующем диссертант приводит наиболее применимую для практического использования модель прогнозирования исхода стационарного этапа лечения инфильтративного туберкулеза.

В подразделе 3.2 главы 3 рассматривается когорта социально сохранных пациентов, соответствующих критериям «включения - не включения» для второго этапа исследования, заявленных в главе «Материалы и методы». Исключение социальной дезадаптации, как фактора, обладающего высокой предикторной значимостью по влиянию на неблагоприятный исход инфильтративного

туберкулеза, позволяет определиться с прогнозированием результата лечения туберкулеза у более приверженных к лечению пациентов. Диссертантом проводятся трудоемкие сравнения двух исследуемых групп социально сохранных пациентов по всем параметрам: эпидемиологическим, социальным, клиническим, приводится анализ химиотерапии и патогенетической терапии, патогенетических факторов, для выявления достоверных различий по основной группе больных с неблагоприятным исходом стационарного этапа лечения. Далее оценивается степень влияния выделенных факторов на исход туберкулеза и определяется их предикторная значимость. Затем приводится наиболее пригодная для последующего практического использования модель прогнозирования неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения у социально сохранных пациентов с инфильтративным туберкулезом легких.

Оба этапа исследования являются трудоемкими, проведены качественно и последовательно. Статистическая обработка результатов включает в себя описательную статистику, несколько вариантов анализа, корреляционный Спирмена, тетракорический, анализ таблиц сопряженности (точный критерий Фишера, χ^2), расчет отношения шансов; процедуру бинарной логистической регрессии, на основе результатов которой разработаны модели прогнозирования и создана шкала оценки риска неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких.

Удачно дополняют главу 3 и завершают подраздел 3.1 приведенные клинические примеры, иллюстрирующие возможности использования «Шкалы оценки риска неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения у больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких» в реальной клинической практике.

Диссертант наглядно показал, что предлагаемый им способ прогнозирования неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения у больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких может быть использован при выборе режима лечения, его продолжительности, необходимости индивидуализации схемы противотуберкулезной и патогенетической терапии. Метод прост в использовании, и может быть применен в любые сроки лечения.

В заключении обсуждаются результаты исследования. Обсуждение результатов проведено корректно, с приведением сопоставлений полученных данных с имеющимися литературными данными по проблеме, оно полностью отражает суть работы.

Выводы и положения, выносимые на защиту, логичны, последовательны, отражают цель и задачи диссертации. Использование современных методов статистической обработки анализа данных, иллюстративность работы дают основание считать результаты исследования и выводы, полученные на основании этих результатов, достоверными. Практические рекомендации сформулированы в соответствии с полученными результатами, они вполне применимы для использования в реальной клинической практике.

Научная новизна. Впервые выделены и классифицированы факторы, достоверно влияющие на исход стационарного этапа лечения инфильтративного туберкулеза у общей когорты впервые выявленных больных, и отдельно, у социально-сохранных пациентов. Для общей когорты пациентов в качестве предикторов неблагоприятного исхода инфильтративного туберкулеза обозначены социальные факторы, такие как статус безработного трудоспособного возраста, социальная дезадаптация, клинические факторы, представленные наличием дыхательной недостаточности, сопутствующих заболеваний, нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты, в виде сочетания желудочно-кишечных расстройств и нейротоксических реакций.

Для выделенной когорты социально-сохранных пациентов предикторами неблагоприятного исхода стационарного лечения были: низкий образовательный ценз, наличие МЛУ возбудителя; развитие любых побочных реакций химиотерапии, изменение режима химиотерапии и выбор II режима как стартового. Установлены единые предикторы неблагоприятного исхода инфильтративного туберкулеза для обеих выделенных когорт, такие как наличие распада легочной ткани, отрывов от лечения, отсутствие адекватной дезинтоксикационной терапии.

Впервые оценены связи между исходом стационарного этапа лечения, выраженностью эндогенной интоксикации и нарушениями общей реактивности

организма, определяемых по величинам индексов крови, рассчитываемым в разные сроки лечения. Установлена связь между рассчитанными величинами лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ выше средних значений нормы через 1 месяц после начала лечения), индекса сдвигов лейкоцитов крови (ИСЛК выше 1,96 усл. ед.), индекса реактивности организма (ИРО менее 50 ед. при поступлении), ядерного индекса Даштаянца (ЯИ Даштаянца более 1,0 при поступлении) и формированием неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких.

Выбраны наиболее оптимальные для последующего практического использования бинарные логит-регрессионные модели прогнозирования исходов стационарного этапа лечения впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких для общей когорты и социально-сохранных пациентов. На основе модели для общей когорты создана «Шкала оценки риска неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких».

Практическая значимость представленной работы заключается в создании моделей прогнозирования исхода стационарного этапа лечения впервые выявленного инфильтративного туберкулеза: у всей когорты пациентов и при исключении их социальной дезадаптации. В разработке на этой основе «Шкалы оценки риска неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения больных с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких». Выделение основных предикторов неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких с помощью созданных моделей и «Шкалы оценки риска неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения» до назначения и в процессе лечения пациентов позволят совершенствовать лечебно-диагностический процесс путем воздействия на них и изменения тактики ведения пациента.

Использование в практике работы врача-фтизиатра расчета диагностических индексов крови (ЛИИ, ИСЛК, ИРО, ЯИ) в разные сроки пребывания в стационаре позволит повысить точность определения тяжести состояния пациента и установить необходимость проведения и объем

дезинтоксикационной и иммуномодулирующей терапии, что позитивно отразится на результатах стационарного этапа лечения впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом.

Результаты исследования широко внедрены в практику работы противотуберкулезных медицинских организаций Омской области: Клинического противотуберкулезного диспансера (КУЗОО КПТД), Клинического противотуберкулезного диспансера № 4 (КУЗОО КПТД № 4). Материалы исследования используются в учебном процессе на кафедре фтизиатрии и фтизиохирургии Омского государственного медицинского университета.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы. Результаты исследования могут использоваться в учреждениях противотуберкулезной службы, врачами фтизиатрами противотуберкулезных стационаров для оптимизации ведения впервые выявленных пациентов с инфильтративным туберкулезом легких путем прогнозирования исхода стационарного этапа лечения до начала химиотерапии и в последующем на фоне проведения лечения, воздействия на устранимые предикторы и улучшение результата лечения. Полученные автором данные могут быть использованы в учебном процесс кафедр фтизиатрии медицинских вузов. При подготовке клинических ординаторов, обучении врачей на циклах усовершенствования в преподавании разделов «Вторичные формы туберкулеза органов дыхания», «Лечение туберкулеза», для создания модуля для системы непрерывного последипломного образования.

Личный вклад автора заключается в планировании, организации и проведении исследования, формировании цели и задач, определении объема и методов исследований, создании электронных баз данных, проведении статистической обработки, написании диссертации.

Основные положения диссертации изложены в 15 научных работах (9 статей в журналах по перечню ВАК РФ). Материалы диссертации представлены и обсуждены на многочисленных форумах. В частности, на 2-й Международной научно-практической конференции «Интегративный подход к проблемам туберкулеза и ВИЧ-инфекции» (Гомель, 2011); на межрегиональной научно-

практической конференции «Неотложные вопросы организации противотуберкулезной деятельности: подготовка к переходу в систему ОМС, курация» (Омск, 2013); на 2-й межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 90-летию Тверского областного противотуберкулезного диспансера (Тверь, 2013); на 23-м и 24-м Национальных конгрессах по болезням органов дыхания (Казань, 2013; Москва, 2014); на юбилейной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 70-летию Новосибирского научно-исследовательского института туберкулеза «Эффективное решение проблем туберкулеза: от научной идеи до медицинской практики» (Новосибирск, 2014); на 3-м и 4-м конгрессах Национальной ассоциации фтизиатров (Санкт-Петербург, 2014, 2015).

Автореферат полностью соответствует тексту диссертации, содержит основные положения, выводы и практические рекомендации.

В целом диссертация Батищевой Т.Л. оценивается положительно. К диссертанту имеются следующие замечания: во - первых автор использует в названии разделов два термина: «предварительный анализ» и «разведочный анализ», не сопровождая это разъяснениями, чем первый отличается от второго. Во-вторых, на стр.145 сказано, что «назначение 4 режима химиотерапии является неблагоприятным прогностическим фактором», из последующего изложения, заключения и выводов становится понятно, что автор имел в виду не 4 режим, а наличие МЛУ туберкулеза у пациентов с инфильтративным туберкулезом. Кроме, того обращает внимание, что в анализируемых когортах была мала доля больных с бронхитом и ХОБЛ, что, видимо, связано с недостаточным исследованием ФВД. Это несколько не умоляет той большой и нужной для практики и науки работы, которую проделала автор. Поэтому возникают вопросы, не снижающие значимости проведенного исследования:

1. По каким критериям устанавливался диагноз бронхит или ХОБЛ, и оказывают ли влияние эти коморбидные заболевания на исход инфильтративного туберкулеза?
2. Как Вы оценивали социально - психологический статус семьи, который может оказывать влияние на исход лечения пациента с туберкулезом?

Заданные вопросы не умаляют ценности диссертационной работы, которая отличается многогранностью, широтой охвата исследуемых факторов, научной новизной и имеет четкое прикладное значение для практического здравоохранения.

Заключение

Диссертационная работа Батищевой Татьяны Леонидовны на тему: «Предикторы неблагоприятного исхода инфильтративного туберкулеза легких», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненного автором исследования предлагается решение актуальной научной задачи по выявлению предикторов, определяющих неблагоприятный исход инфильтративного туберкулеза легких. Это позволяет своевременно их выявлять и воздействовать на них для повышения эффективности лечения, что имеет существенное значение, как для лечащих врачей, так и для организаторов противотуберкулезной службы. Работа Батищевой Татьяны Леонидовны по актуальности, научной новизне, практической значимости, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 года № 842), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой фтизиопульмонологии

Новокузнецкого государственного института
усовершенствования врачей - филиала ФГБОУ ДПО
«Российская медицинская академия непрерывного
профессионального образования» Министерства

