

## ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой фтизиатрии, проректора по научной, лечебной работе и развитию регионального здравоохранения федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Пьянзовой Татьяны Владимировны на диссертацию Фадеева Павла Александровича «Клапанная бронхоблокация при деструктивном туберкулёзе легких у больных с низкой приверженностью к лечению», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 - фтизиатрия.**

**Актуальность избранной темы.** Одной из наиболее сложных проблем при проведении лечения больных туберкулезом является низкая приверженность терапии. У больных, оторвавшихся от лечения, происходит прогрессирование туберкулезного процесса в легких с формированием деструктивных изменений и формируется множественная лекарственная устойчивость на фоне сохраняющегося массивного бактериовыделения. Низкая приверженность к лечению неотрывно связана с социальным статусом больных, обычно это лица, попавшие в сложную жизненную ситуацию, страдающие зависимостью от психоактивных веществ, не имеющие места жительства. Отказ от лечения приводит к прогрессированию специфического процесса и его хронизации, что, в свою очередь, является причиной утраты трудоспособности, инвалидизации пациентов, летальности. Поэтому проблема низкой мотивации к лечению у больных туберкулезом является актуальной не только с медицинской, но и социально-экономической точки зрения. Важным аспектом профилактики преждевременного прекращения лечения больными туберкулезом является пациентоориентированный характер помощи и применения комплекса методов психосоциальной реабилитации. Однако, в ряде случаев, сохранение высокого уровня приверженности к лечению вызывает определенные трудности, чаще всего, связанные с личностными особенностями пациента. В данных условиях требуется активизация усилий для достижения основных целей лечения при курации больного.

Диссертационное исследование П.А. Фадеева посвящено вопросам внедрения в клиническую практику метода клапанной бронхоблокации и оценки

ее эффективности у пациентов с низкой приверженностью к приему противотуберкулезных препаратов. Данный метод зарекомендовал свою эффективность во фтизиатрической практике в комплексном лечении больных деструктивным туберкулезом. Исследование эффективности клапанной бронхоблокации в условиях нерегулярного приема химиопрепаратов, разработка алгоритмов клинического ведения пациентов с низкой приверженностью лечению с использования метода клапанной бронхоблокации, несомненно, является решением актуальной задачи фтизиатрии.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

На достаточно большом клиническом материале автором изучены особенности клинического течения туберкулеза у больных с низкой приверженностью к лечению, которым по характеру специфического процесса показана клапанная бронхоблокация. Наиболее часто такие пациенты употребляют алкоголь и наркотические вещества, являются курильщиками, страдают хронической обструктивной болезнью легких, ВИЧ-инфекцией, вирусными гепатитами (В, С, В+С), у них длительно сохраняется бактериовыделение с множественной и широкой лекарственной устойчивостью.

Отличительной чертой диссертационной работы Фадеева П.А. и ее несомненной научной ценностью является разработка современного малоинвазивного метода немедикаментозного лечения сложной категории не приверженных к приему химиотерапии больных деструктивным туберкулезом путем применения клапанной бронхоблокации, позволившей добиться прекращения бактериовыделения в 67,7 %, закрытия полостей распада в 60,6 % случаев, возобновления приема химиотерапии на фоне периодических отрывов от лечения в 22,7 % случаев. Полученные результаты следует признать высокими, так как без установки эндобронхиального клапана у больных, не регулярно принимающих противотуберкулезные препараты или полностью отказывающихся от химиотерапии, прекращение бактериовыделения произошло только в 24,1 % случаев, закрытие каверн – в 19,0 % при высоком уровне летальности – 19,0 %.

В работе определены факторы, способствующие закрытию полостей распада у больных деструктивным туберкулезом с низкой приверженностью к лечению на фоне клапанной бронхоблокации, а также предикторы неэффективности предложенного метода по сохранению каверн. При этом, учитывая общую эффективность клапанной бронхоблокации у вошедших в исследование больных, а также факт прекращения бактериовыделения на фоне уменьшения полостей в размерах у части пациентов, необходимо трактовать выявленные предикторы неэффективности предлагаемого метода как отрицательные прогностические факторы и рекомендовать использование метода клапанной бронхоблокации у всех больных деструктивным туберкулезом легких с низкой приверженностью к лечению.

**Достоверность и новизна полученных автором результатов** обеспечена репрезентативным материалом, полученным на основе данных обследования и лечения 129 пациентов с деструктивным туберкулезом легких, отказавшихся от стационарного лечения и приема специфической химиотерапии, которые были распределены с помощью метода случайных чисел на две группы. Первую составили 66 пациентов, которым была выполнена клапанная бронхоблокация, а вторую - 63 больных, у которых данная методика не применялась. Фадеевым П.А. лично спланированы, организованы и проведены все этапы исследования, сформированы цели и задачи, определены объем и методы исследования. Всем больным, вошедшим в исследование, автор производил установку эндобронхиальных клапанов и их удаление, принимал непосредственное участие в обследовании и лечении у всех пациентов. Автор самостоятельно собрал все первичные данные по проведенному исследованию, выполнил статистическую обработку, проанализировал полученные результаты. Опубликованные работы написаны автором или при непосредственном его участии.

Выбранные в диссертации методы обследования больных, предлагаемая методика клапанной бронхоблокации, включающая обследование перед установкой, саму инсталляцию клапана с использованием местной анестезии, рекомендации по контролю на амбулаторном этапе лечения и срокам поддержания временного ателектаза легкого, комплексный подход к оценке лечебной

эффективности клапанной бронхоблокации у больных с низкой мотивацией к лечению вполне соответствуют современному уровню исследований и лечебных подходов, позволяющему решить основные задачи диссертационного исследования.

Автором впервые разработан, научно обоснован и внедрен в практическую работу противотуберкулезных учреждений метод лечения больных деструктивным туберкулезом легких с низкой приверженностью к приему противотуберкулезных препаратов и нахождению в стационаре, основанный на установке эндобронхиального клапана под местной анестезией при помощи фибробронхоскопии с исключением риска миграции клапана в трахеобронхиальном дереве после выписки пациента. В работе впервые доказано, что применение нового метода повышает эффективность лечения не мотивированных к химиотерапии больных, увеличивая частоту и скорость прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада. Впервые установлено, что факторами, благоприятно влияющими на закрытие каверн благодаря использованию метода клапанной бронхоблокации у данной категории пациентов, являются: длительность заболевания туберкулезом не более двух лет, верхнедолевая локализация и размеры полостей до 2 см в диаметре, скудное бактериовыделение, количество CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов более 250 кл/мкл при наличии ВИЧ-инфекции, факт возобновления приема химиотерапии на фоне периодических отрывов от лечения. В диссертации впервые выявлены факторы сохранения каверн на фоне клапанной бронхоблокации у больных с низкой приверженностью к лечению: длительность заболевания туберкулезом более двух лет, нижнедолевая локализация и размеры полостей от 4 до 6 см, обильное бактериовыделение, широкая лекарственная устойчивость возбудителя, алкогольная зависимость, сопутствующая хроническая обструктивная болезнь легких, уровень CD4<sup>+</sup> менее 100 кл/мкл, полный отказ от приема противотуберкулезных препаратов.

### **Оценка содержания диссертации и ее оформления**

Диссертационное исследование состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических

рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала. Список литературы включает 123 источника, в том числе 32 на иностранных языках. Имеется список сокращений, использованных в тексте. Работа написана на 132 страницах машинописи. Работа хорошо иллюстрирована, содержит 13 рисунков и 32 таблицы. В автореферате отражены все положения, выносимые на защиту. Диссертация и автореферат оформлены по ГОСТу.

*Во введении* раскрыта актуальность выполненного автором исследования, его цель и задачи, научная новизна и научно-практическая ценность. Имеются сведения об апробации работы. Сформулированы положения, вынесенные на защиту.

*В обзоре литературы* по данным современных источников отражено состояние по туберкулезу в мире, России, на Дальнем Востоке и в Забайкальском крае. Отмечено, что несмотря на стабилизацию эпидемиологической ситуации в Российской Федерации, в стране и в Забайкальском крае сохраняется нарастание множественной лекарственной устойчивости, что пополняет резервуар инфекции среди населения. По данным литературы, вклад в сложившуюся напряженную ситуацию вносит проблема низкой приверженности к химиотерапии и стационарному этапу лечения у части пациентов, которая остается нерешенной, несмотря на проводимую работу в стране и мире, направленную на повышение мотивации к лечению среди больных туберкулезом. В главе представлены современные отечественные и мировые литературные данные о существующих модификациях эндобронхиальных клапанов, высокой эффективности метода клапанной бронхоблокации во фтизиатрии, пульмонологии, торакальной хирургии. В связи с отсутствием литературных источников по применению клапанной бронхоблокации у больных туберкулезом с низкой приверженностью к лечению, по мнению Фадеева П.А., данная щадящая методика открыла новые возможности для достижения лечебного эффекта у крайне сложной категории не мотивированных к приему химиотерапии пациентов, что, в свою очередь, представилось перспективным для разработки наиболее оптимального лечебного подхода к таким пациентам и явилось поводом для диссертационного исследования.

*Во второй главе* представлен дизайн исследования, критерии включения и не включения, схема этапов исследования, изложены методы обследования пациентов и дана характеристика клиническим наблюдениям, критериям отбора, методам диагностики и статистической обработки полученных данных. Из содержания главы следует, что представленные группы больных по числу наблюдений достаточны для получения достоверных результатов и выводов, а предлагаемые методы обследования и их полнота достаточны для выполнения поставленных задач исследования.

*Третья глава* посвящена методике установки эндобронхиального клапана при помощи фибробронхоскопии с использованием местной анестезии. Отражено, что применялся клапан, разработанный д.м.н., профессором А.В. Левиным, представлен комплекс обследований, необходимый для определения показаний к клапанной бронхоблокации, даны рекомендации по дальнейшему ведению больных на амбулаторном этапе, рекомендовано контрольное обследование и сроки сохранения временного лечебного ателектаза. В главе описана методика инсталляции эндобронхиального клапана с использованием местной анестезии в блокируемый бронх, подчеркнуто, что сохраненное сознание пациента позволяет попросить его покашлять и убедиться в надежности установки клапана в бронхе. При миграции возможна замена клапана на больший в диаметре путем переустановки. Сложившаяся ситуация, связанная с отказом больных от дальнейшего стационарного лечения, продиктовала необходимость разработки способа установки клапана с исключением риска миграции на амбулаторном этапе в условиях отсутствия возможности выполнения фибробронхоскопии по месту жительства.

Глава иллюстрирована наглядными и информативными эндофотографиями. Перечислены немногочисленные осложнения после установки эндобронхиального клапана и способы их купирования. Представлен клинический пример успешного применения метода клапанной бронхоблокации у больного двусторонним фиброзно-кавернозным туберкулезом верхних долей обоих легких с ШЛУ возбудителя и низкой приверженностью к лечению.

*Четвертая глава* посвящена изучению эффективности метода клапанной бронхоблокации у больных деструктивным туберкулезом с низкой приверженностью к лечению, показано, что применение эндобронхиального

клапана существенно повышает шансы достижения прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада. Кроме того, сам факт установки клапана и необходимость больному периодически являться на прием к фтизиатру для обследования и многократные убеждения врачей о необходимости приема противотуберкулезных препаратов побудил часть пациентов возобновить прием химиопрепаратов. Создание временного лечебного ателектаза при помощи клапанной бронхоблокации и возобновление полноценной химиотерапии позволило добиться в основной группе более высоких результатов, чем в группе сравнения. Разделение группы больных, которым применялась установка эндобронхиального клапана, на две подгруппы в зависимости от сохранения или закрытия полости распада, позволило определить факторы, влияющие на эффективность и не эффективность метода.

*В заключении* объединены наиболее важные результаты исследования, проводится обсуждение наиболее существенных положений, вытекающих из диссертационной работы, из которых следует, что больные деструктивным туберкулезом представляют собой сложный контингент полиморбидных пациентов с сохраняющимся бактериовыделением и лекарственной устойчивостью. Разработанная автором методика клапанной бронхоблокации при помощи фибробронхоскопии с использованием местной анестезии показала высокую эффективность у больных с низкой приверженностью к приему противотуберкулезных препаратов. Полученные критерии эффективности и предикторы неэффективности клапанной бронхоблокации сопоставлены с аналогичными критериями, полученными в результате исследования эффективности установки эндобронхиального клапана у больных деструктивным туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, проведенного в Новосибирском НИИ туберкулеза Петровой Я.К. в 2018 году.

Принципиальных замечаний по диссертации и автореферату нет.

Не влияющее на общую высокую оценку работы замечание:

Приверженность больных туберкулезом к лечению является измеримым показателем, поэтому для оценки приверженности в сравниваемых группах целесообразно было бы представить расчет медианы принятых доз противотуберкулезных препаратов (общей, а так же для интенсивной и

поддерживающей фазы лечения) для исключения фактора влияния степени приверженности на исходы терапии у пациентов.

Вполне закономерно, что при знакомстве с этой интересной работой возник ряд вопросов для научной дискуссии:

1. Что Вы подразумевали под термином «убедительные беседы с пациентом»? Включенные в исследование больные проходили диспансерное наблюдение в различных противотуберкулезных медицинских организациях, у разных врачей и роль просветительской работы могла быть различной. Говоря о приверженности лечению, меры просветительского воздействия трудно стандартизировать, однако, при изучении группы пациентов с низкой приверженностью лечению

2. Какие еще меры повышения приверженности к лечению пациентов, психосоциальной реабилитации, кроме просветительской работы, применялись в отношении исследуемой группы пациентов?

В итоге можно заключить, что диссертационный труд выполнен на высоком теоретическом и методологическом уровне, написан хорошим языком, фактический материал проиллюстрирован качественными таблицами и рисунками.

Выводы достаточно обоснованы, хорошо аргументированы и объективно отражают основные результаты работы.

Автореферат в полной мере отражает содержание диссертации.

Основные результаты исследования отражены в 5 научных статьях, из них 3 публикации в журналах, рекомендуемых ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

### **Заключение**

Диссертация Фадеева Павла Александровича «Клапанная бронхоблокация при деструктивном туберкулезе легких у больных с низкой приверженностью к лечению», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи, актуальной для фтизиатрии: повышение эффективности лечения больных деструктивным туберкулезом легких с низкой приверженностью к химиотерапии путем применения метода клапанной бронхоблокации. По актуальности, новизне, практической значимости и объему проведенных исследований работа Фадеева



П.А. соответствует требованиям п. 9 и 10 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (в редакции постановлений Правительства РФ №335 от 21.04.2016 г. и №1168 от 01.10.2018 г.), предъявляемых к кандидатским диссертациям, а ее автор Фадеев Павел Александрович заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия.

Официальный оппонент:

Пьянзова Татьяна Владимировна

доктор медицинских наук (14.01.16 - фтизиатрия, 19.00.04 – медицинская психология), доцент, заведующий кафедрой фтизиатрии, проректор по научной, лечебной работе

и развитию регионального здравоохранения

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования

«Кемеровский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 650056 г. Кемерово, ул. Ворошилова, д.22а.

Телефон: 8(384-2)54-56-51

Эл.почта: tatyana\_vezhnina@mail.ru

25 мая 2021 года



Т.В. Пьянзова

Подпись заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета

д.м.н., доцент Кувшинов Дмитрий Юрьевич

