

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента Пьянзовой Татьяны Владимировны
на диссертационную работу Аллилуева Александра Сергеевича на тему
«Прогнозирование рецидива туберкулёза органов дыхания с множественной
лекарственной устойчивостью», представленную на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия

Актуальность избранной темы несомненна и обусловлена тем, что несмотря на высокие темпы снижения заболеваемости и смертности от туберкулеза в Российской Федерации, наибольшей сложностью в противодействии борьбы с туберкулезом в настоящее время является особенность возбудителя заболевания – его множественная и широкая лекарственная устойчивость. И именно эта особенность является главным препятствием в достижении целей, поставленных ВОЗ к 2035 году. Также одним из показателей, характеризующих эффективность противотуберкулезных программ, является частота рецидивов туберкулеза органов дыхания. В последнее время угрозу представляет рост рецидивов органов дыхания среди когорт с МЛУ туберкулёзом после эффективной химиотерапии. Выявление данных рецидивов зачастую бывает несвоевременным. Среди них высок уровень тяжелых и распространенных клинических форм, гораздо реже наступает полное излечение больных от туберкулеза без формирования остаточных изменений, чаще возникает инвалидность из-за развивающихся морфологических и функциональных расстройств. Лечение таких пациентов оказывается более длительным, менее эффективным и дорогостоящим, также среди них более высока смертность от туберкулеза и его последствий. Выявленные в настоящее время исследователями факторы риска развития рецидивов, в основном без учета спектра лекарственной устойчивости, не позволяют сделать окончательное заключение об их вкладе в развитие повторного заболевания и не обозначают их абсолютной значимости. Немногочисленны данные в литературе о предикторах рецидивов с МЛУ возбудителя. Дальнейшее исследование и количественная оценка их информативности и прогностичности требует разработки новых научно-обоснованных подходов в решении этой проблемы. До настоящего времени как отечественными, так и зарубежными авторами не были предложены и модели, которые позволили бы создать автоматизированную систему оценки риска развития рецидива у больных с МЛУ для применения во фтизиатрической практике.

Вышеизложенное определило цель и задачи диссертационной работы Аллилуева Александра Сергеевича, которая посвящена прогнозированию рецидива у больных с МЛУ туберкулезом органов дыхания. Исследование представляется актуальным, своевременным и несет, как научную, так и практическую значимость.

Цель исследования, сформулированная автором как выявление приоритетных факторов риска развития рецидива у эффективно излеченных больных туберкулезом

органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью и разработка с помощью алгоритмов машинного обучения методики прогнозирования, полностью отражает идею исследования. Задачи исследования вытекают из поставленной цели. В начале автор устанавливает частоту возникновения рецидива туберкулеза органов дыхания после успешного лечения больных с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Затем, проводит характеристику больных, у которых после эффективно завершеного лечения развился рецидив туберкулеза органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью и определение ведущих медицинских и немедицинских факторов риска повторного заболевания. Следующая задача ложится в оценку возможности применения алгоритмов машинного обучения в прогнозировании рецидива у больных туберкулезом органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью и создание программы ЭВМ для оценки индивидуального риска развития рецидива у больных туберкулезом органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, соискателем достаточно ясно представлена. Достоверность и обоснованность полученных результатов диссертационного исследования обеспечены применением современных методик сбора и обработки данных, корректным подбором объектов исследования. Правильный выбор дизайна исследования, обоснованное и наглядное деление когорты на группы, достаточный объем выборочной совокупности, подбор пациентов в соответствии с критериями включения и исключения, а также использование для анализа апробированного математического аппарата подтверждают достоверность результатов проведенного исследования и обоснованность научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Все четыре задачи, сформулированные автором для осуществления поставленной цели, были успешно разрешены. Автор установил частоту возникновения рецидива туберкулеза органов дыхания после успешного лечения больных с МЛУ возбудителя; охарактеризовал больных, у которых после эффективно завершеного лечения развился рецидив туберкулеза органов дыхания с МЛУ и определил ведущие медицинские и немедицинские факторы риска повторного заболевания; оценил возможности применения алгоритмов машинного обучения в прогнозировании рецидива у больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ. Отличительной чертой диссертационной работы соискателя и ее несомненной научной ценностью является создание программы ЭВМ для оценки индивидуального риска развития рецидива у больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ, что применимо во фтизиатрической практике.

Достоверность и новизна полученных автором результатов обеспечена репрезентативным материалом, полученным на основе данных обследования и лечения

346 пациентах после эффективной химиотерапии с различными клиническими формами туберкулеза органов дыхания, которые получали лечение по IV режиму химиотерапии с января 2009 по декабрь 2011 года. Размером выборки выступила генеральная совокупность лиц с рецидивами МЛУ, зарегистрированных за указанный период в Томской области. Сформированы две группы: первая – лица, у которых наступил рецидив заболевания, вторая – лица без рецидива заболевания. Срок наблюдения - 5 лет.

Выбранные в диссертации методы традиционного статистического анализа и использование современных методов машинного обучения, как разновидности искусственного интеллекта, соответствуют самому современному уровню исследований, позволяющему решить основные задачи диссертационного исследования.

Научная новизна заключается в том, что диссертант впервые выявил основные социальные, клинико-рентгенологические и микробиологические предикторы, влияющие на развитие рецидива у больных МЛУ туберкулезом органов дыхания после эффективного курса химиотерапии в периоде пятилетнего наблюдения. В работе впервые получены новые знания о частоте, сроках возникновения, характере и причинах развития рецидива у излеченных больных с МЛУ возбудителя, включающие как медико-социальные характеристики пациентов, так и индивидуальные особенности проводимого лечения, с анализом полноты схем химиотерапии на начало и на конец лечения, с оценкой влияния амплификации микобактерии, сроков абациллирования и характера остаточных изменений в легких. Автором впервые обоснована и предложена новая методология прогнозирования вероятности развития повторного заболевания с МЛУ на основе методов машинного обучения. Также Аллилуев А.С. впервые разработал методами машинного обучения программу ЭВМ, позволяющая персонализировано оценить риск развития рецидива у эффективно излеченных больных МЛУ туберкулезом органов дыхания.

Теоретическая и практическая значимость полученных в исследовании результатов очевидна и несомненна. Важное значение имеют полученные данные о том, что Аллилуев А.С. определил основные социальные, клинико-микробиологические и рентгенологические предикторы развития рецидива с МЛУ туберкулезом у пациентов после эффективного курса химиотерапии систематизировал их. Автор продемонстрировал, что созданная им с помощью методов машинного обучения прогностическая модель позволяет предположить возможность развития рецидива у пациентов МЛУ туберкулезом на всех этапах противотуберкулезной терапии. Данный факт безусловно ляжет в основу совершенствования организации лечения больных туберкулезом в современной персонализированной медицине. Такой подход во фтизиатрии позволит сократить очаги резистентных форм туберкулеза, приведет к рациональной химиотерапии и сохранению их клинической эффективности в современных условиях.

Результаты диссертационного исследования используются в учебном процессе кафедры фтизиатрии и пульмонологии, а также кафедры медицинской и биологической кибернетики Сибирского государственного медицинского университета. В настоящее время программа ЭВМ внедрена в лечебно-диагностический процесс Томского фтизиопульмонологического медицинского центра.

Личный вклад автора в получении результатов. Аллилуев А.С. лично спланирован, организовал и провел все этапы исследования, сформировал цели и задачи, определил объем и методы исследования, планирование методологии. Автор самостоятельно собрал все первичные данные по проведенному исследованию, сформировал обезличенную базу данных для дальнейшего статистического анализа, обосновал выбор математического аппарата и выполнил статистическую обработку, проанализировал полученные результаты с интерпретацией. Автор принимал непосредственное участие в обсуждении результатов исследования на научных конференциях в виде научных докладов, публикации результатов в рецензируемых научных изданиях и написание диссертации.

Основные положения диссертации изложены в 7 научных работ, в том числе 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ, 4 статьи в научных журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, из них 4 статьи в журнале, входящем в международную реферативную базу данных и систем цитирования Scopus. Материалы диссертации достаточно широко апробированы на региональных, всероссийских и международных научных конференциях. Диссертационная работа выполнена в соответствии с направлением научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Содержание диссертационной работы выстроено традиционно и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, описания собственных результатов с их обсуждением, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Объем диссертационной работы – 190 страниц машинописного текста. Список литературы включает 210 источников, из которых 158 в зарубежных изданиях. Результаты проиллюстрированы с помощью 38 таблиц и 13 рисунков, в приложениях представлены основные этапы работы методов машинного обучения и часть исходного кода зарегистрированной программы ЭВМ.

Первая глава посвящена анализу отечественных и зарубежных публикаций с целью изучения настоящего состояния проблематики по рецидивам с МЛУ возбудителя после эффективной химиотерапии, а именно их частоте возникновения, выделения значимых факторов риска, которые устанавливались различными коллективами учёных со всего мира. Представлена исчерпывающая информация о различных связях

заболевания по эндогенной реактивации и экзогенной реинфекции процесса. Глава объемна и в то же время лаконично даёт представление о современных проблемах поиска методик по определению предикторов, их группировке и прогностической оценке в комплексе, разъясняя необходимость продолжения работы в прикладном направлении математики и программирования. Автор показывает значимость методов искусственного интеллекта, описывая основные исторические вехи и предпосылки по использованию данного аппарата методов в современной медицине, и в частности во фтизиатрии.

Во второй главе представлено подробное описание организации исследования, дизайна, материала и методов исследования. Глава описывает схему проведения исследования, содержащего обезличенные данные о 346 пациентах с различными клиническими формами туберкулеза органов дыхания, которые получали лечение по IV-му режиму химиотерапии в соответствии с действующими рекомендациями по лечению больных МЛУ туберкулеза, которые разделены на 2 группы с указанием критериев включения/исключения пациентов в исследовании. В главе подробно описаны методы обследования и характеристика статистических методов обработки данных.

Результаты собственных исследований, изложенные в третьей главе, представляют наибольшую ценность работы, где автор посвящает изучению и анализу все параметры, набранные им из первичной документации и базы данных организационно-методического отдела. Соискателем, помимо клинической характеристики групп и описательной статистики, дается подробная характеристика спектра лекарственной устойчивости к препаратам второго ряда в группах, подобранной на основе этого химиотерапии на начало и на конец лечения, анализом полноты и соответствия спектру, в том числе замена препаратов и влияние амплификации. Описана подробно рентгенологическая картина с позиции деструкции в легких и роли по влиянию остаточных изменений, как больших, так и малых на развитие рецидива. Проанализированы микроскопия мазка мокроты и посев мокроты на плотные питательные среды со временем прекращения бактериовыделения и оценкой на развитие рецидива. Таким образом Аллилуев А.С. установил, что у каждого десятого излеченного пациента туберкулезом органов дыхания с МЛУ развивается рецидив заболевания, в среднем через два года наблюдения. Автор определяет, что наиболее значимыми факторами риска у больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ, оказывающие влияние на развитие рецидива заболевания, являются: социальные – пациенты пенсионного возраста, имеющие инвалидность по соматическому заболеванию, психические заболевания, табакокурение; медицинские – повторное лечение, неполноценность предыдущего курса химиотерапии, остаточные изменения в легких, деструктивные формы туберкулеза с наличием полостей распада в легочной ткани от 2,0 см, бактериовыделение на начало химиотерапии, определяемое

микроскопией, наличие у пациентов ВИЧ-инфекции; микробиологические – наличие лекарственной устойчивости возбудителя на конец лечения к шести и более лекарственным средствам, формирование амплификации микобактерии туберкулеза к противотуберкулезным препаратам и замедленные сроки прекращения бактериовыделения на фоне химиотерапии.

Наиболее весомым и интересным разделом главы необходимо считать результаты по созданию моделей прогнозирования рецидивов МЛУ туберкулеза органов дыхания, особенно, где автор убедительно демонстрирует возможности машинного обучения по использованию в клинической практике. Для построения классифицирующих моделей автором были выбраны следующие методы машинного обучения: дерево решений, случайный лес, градиентный бустинг и логистическая регрессия. Подробно описываются и объясняются этапы исследования с использованием данных алгоритмов. Устанавливается значимость лидирующих признаков для каждого из выбранных алгоритмов: повторные курсы химиотерапии, сопряженные с достаточно продолжительным сроком заболевания, с МЛУ МБТ более 3 лет, а также продолжительностью лечения МЛУ туберкулеза и наличия у пациентов ВИЧ-инфекции. Из сопутствующей патологии XGBoost выделил больных с наличием вирусных гепатитов В, С, В+С, а в модели логистической регрессии определены социальные факторы риска в виде наличия у пациентов инвалидности по соматическому заболеванию и пенсионный возраст. Автор описывает неинформативные признаки и дает им пояснение, например, количество препаратов в схеме химиотерапии с сохраненной лекарственной чувствительностью, сроки абациллирования, амплификация возбудителя к левофлоксацину на фоне лечения.

Автор на основании параметров, характеризующих качество моделей, показал, что методы машинного обучения обладают наилучшей прогностической способностью, что позволит совершенствовать лечебно-диагностический процесс, формируя тактику ведения больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ, с учетом имеющихся в каждом конкретном случае социальных, эпидемиологических и клинических особенностей заболевания. А созданная Аллилуевым А.С. автоматизированная система для оценки индивидуального риска развития рецидива туберкулеза органов дыхания с МЛУ, построенная на основе классификаторов машинного обучения, позволяет обеспечить индивидуальный подход к пациенту в рамках системы поддержки принятия решений в повседневной практике врача-фтизиатра. Стоит отметить, что глава иллюстрирована наглядными и информативными рисунками и таблицами. Глава также снабжена двумя клиническими примерами.

На основании результатов диссертационного исследования соискателем получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020619181

«Программа-калькулятор для оценки риска развития рецидива у больных с множественно лекарственно устойчивым туберкулезом».

Все этапы исследования проведены качественно и последовательно. В заключении, после подведения общих итогов, автор проводит сопоставление полученных знаний с литературными, определяются перспективы их дальнейшего использования. Выводы автора логично вытекают из поставленной цели, задач и соответствуют результатам проведенных исследований. По результатам проведенного исследования, соискателем были предложены практические рекомендации, которые могут быть широко использованы в клинической практике противотуберкулезных учреждений.

Автореферат по содержанию соответствует диссертации и отражает основные ее положения, результаты и выводы, содержит список опубликованных работ по теме диссертации. В автореферате отражены все положения, выносимые на защиту. Диссертация и автореферат оформлены в соответствии с требованиями ГОСТ.

Принципиальных замечаний и недостатков в диссертации и автореферате не выявлено. В качестве небольшой терминологической поправки работы мне хотелось бы остановиться на формулировках раздела «Сопутствующие заболевания», к которым автором отнесена ВИЧ-инфекция, хотя она, как правило, является основным или фоновым заболеванием при сочетанном ТБ/ВИЧ-процессе. В ходе работы над диссертацией к диссертанту возник ряд вопросов, на которые хотелось бы получить ответы в порядке дискуссии:

1. Под термином «Алкоголизм» имеется ввиду только «синдром зависимости от алкоголя» или включает «пагубное употребление алкоголя»? Данный диагноз был установлен врачом-наркологом? Что подразумевается под термином «психические заболевания»?
2. Имеются ли данные о степени тяжести сопутствующих и фоновых заболеваний, которые патогенетически могли влиять на риск рецидива? Например, характер течения сахарного диабета, уровень иммуносупрессии при ВИЧ-инфекции.
3. Какие мероприятия по снижению индивидуального риска рецидива предлагаются в контексте выявленных факторов риска развития рецидива туберкулеза органов дыхания?

Сделанные замечания и заданные вопросы не уменьшают ценности проведенного исследования и полученных результатов. Хочется отметить, что важным достоинством диссертации Аллилуева А.С. является созданная им программа на основе методов машинного обучения для прогнозирования рецидивов с МЛУ туберкулезом. Автор показал, что подобные методы позволяет уже сегодня в отечественной фтизиатрии накапливать и анализировать большой объем метаданных для решения иных смежных

задач прогнозной медицины. Работа выполнена на высоком современном научном и методическом уровне.

Заключение

Диссертационное исследование Аллилуева Александра Сергеевича на тему «Прогнозирование рецидива туберкулёза органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение актуальной научной задачи по выявлению приоритетных факторов риска развития рецидива у эффективно излеченных больных туберкулезом органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью и разработке с помощью алгоритмов машинного обучения методики прогнозирования, что имеет существенное значение для фтизиатрии.

Работа Аллилуева А.С. по своей актуальности, научной новизне, объему выполненного исследования, научно-практической значимости, обоснованности положений и выводов, соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Аллилуев Александр Сергеевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой фтизиатрии,
проректор по научной, лечебной работе
и развитию регионального здравоохранения
ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России
доктор медицинских наук (14.01.16 – фтизиатрия,
19.00.04 – медицинская психология), доцент
Пьянзова Татьяна Владимировна _____

« 22 » 11 2021 г.

Почтовый адрес: 650056 г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22А.

Телефон: 8(3842)54-56-51

e-mail: tatyana_vezhnina@mail.ru

Подпись Т.В Пьянзовой заверяю: ученый секретарь Ученого совета
Д.м.н., доцент Д.Ю. Кувшинов

