

ОТЗЫВ

официального оппонента кандидата медицинских наук, профессора
Ханина Аркадия Лейбовича на диссертацию Аллилуева Александра Сергеевича
«Прогнозирование рецидива туберкулёза органов дыхания с множественной
лекарственной устойчивостью», представленную на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия

Актуальность темы диссертационного исследования

В настоящее время во всем мире отмечается рост числа больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. ВОЗ в 2015 году приняла амбициозный проект по ликвидации эпидемии туберкулеза (ТБ) во всем мире с достижением к 2035 году снижения показателей заболеваемости ТБ на 90%, смертности - 95%. Для этого необходимы меры не только по увеличению эффективности лечения больных ТБ с МЛУ, но и предотвращение риска рецидива заболевания. Исследования показывают, что рецидивы туберкулеза органов дыхания с МЛУ после эффективной химиотерапии высоки. Для того, чтобы в практике врача фтизиатра проводить профилактические мероприятия, влияющие на минимизацию риска реактивации заболевания, важно знать особенности которые связаны с рецидивом заболевания, в частности факторы риска, участвующие в развитии ТБ и позволяющие спрогнозировать какие пациенты подвергаются наибольшей угрозе рецидива ТБ. Несмотря на значительное число научных работ, посвященных различным проблемам рецидивов туберкулеза, исследований по рецидивам МЛУ ТБ не достаточно, нередко они дают противоречивые данные или основываются на сугубо статистических данных. Поэтому эта проблема требует глубокого, всестороннего исследования и поиска возможных решений, основанных на возможностях современной доказательной цифровой медицины.

Таким образом, диссертационное исследование А.С. Аллилуева, посвященное поиску значимых предикторов заболевания в котором, помимо использования классических статистических моделей построения прогноза, использованы методы машинного обучения по прогнозированию рецидива туберкулёза органов дыхания с МЛУ несомненно является решением актуальной задачи современной фтизиатрии.

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

Соискателем обоснована актуальность избранной темы исследования, в которой использованы стандартные методические подходы к определению цели и решению поставленных задач. Целью диссертации явилось выявление приоритетных факторов риска развития рецидива ТБ у эффективно излеченных больных туберкулезом органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью, а также разработка алгоритмов программного обучения методики прогнозирования возможных рецидивов ТБ. Для достижения поставленной цели автором сформулировано 4 задачи, включающие в себя: установление частоты возникновения рецидива туберкулеза органов дыхания после успешного лечения больных с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя; характеристика больных, у которых после эффективно завершено курса лечения развился рецидив туберкулеза органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью и определение ведущих медицинских и немедицинских факторов риска повторного заболевания; оценку возможности применения алгоритмов программного (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.

Данные задачи были решены в процессе проведения диссертационного исследования. В результате работы получено 7 выводов. Автором установлено, что частота возникновения рецидивов после эффективного курса лечения больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ за пять последующих лет наблюдения составляет 10,1 %, причем в 77,1 % - туберкулез повторно возникает в течение первых трех лет наблюдения. Средний срок рецидивов был равен 22,8 месяцев (1,9 года). Автор подтвердил известные ранее факты, что большое значение при рецидиве ТБ имеют медико-социальные факторы риска, в частности: инвалидность по соматическим заболеваниям, повторное лечение, наличие психических заболеваний и табакокурение. Рецидивы чаще возникают у лиц с деструктивными формами ТБ, у повторно леченных с остаточными

изменениями в легких, имеющих бактериовыделение, определяемое при микроскопии мазка мокроты. Высокий риск рецидива ТБ имеют пациенты с лекарственной устойчивостью возбудителя к шести и семи ПТП, с формированием в процессе лечения амплификации к следующим препаратам: канамицин/амикацин, капреомицин, левофлоксацин, этионамид/протионамид, ПАСК. Прекращение бактериовыделения до 2 месяцев интенсивной фазы лечения, определяемое бактериологическим методом (посевы на жидкие и плотные питательные среды), а также полноценность химиотерапии в фазе продолжения автором обозначены, как критериями хорошего прогноза - "минимальный риск рецидива ТБ".

А.С. Аллилуевым создана оригинальная программа ЭВМ для оценки индивидуального риска развития рецидива у больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ на основе алгоритмов машинного обучения, включающих дерево решений, случайный лес, градиентный бустинг и логистическую регрессию. С помощью указанных алгоритмов установлены пять основных предикторов развития рецидивов у успешно пролеченных больных: неоднократные курсы лечения, давность заболевания, деструктивный туберкулез, общий срок лечения менее 22 месяцев, схема химиотерапии включающая менее 5 ПТП.

Автор проанализировал большой массив материала, включающий данные о 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. Важно подчеркнуть, что размером выборки в исследовании выступила генеральная совокупность лиц с рецидивами МЛУ, зарегистрированных за указанный период в Томской области.

Александр Сергеевич Аллилуев в своем исследовании весьма корректно использует научные методы оценки полученных результатов, логично формулирует указанные выводы и практические рекомендации, которые объективно и полно отражают результаты проведенного исследования. Положения, выносимые на защиту, основаны на фактах и соответствуют описанным в главах результатов собственных исследований. Практические рекомендации вытекают из сделанных выводов и применимы в реальной фтизиатрической практике. Это исследование соответствует запросу

современного здравоохранения, ориентированного на широкое применение цифровых технологий в практической медицине.

Научная новизна полученных автором результатов исследования

Диссертационное исследование А.С. Аллилуева обладает несомненной научной новизной, в результате которого автор впервые выявил ключевые (или ведущие) социальные, клинико-рентгенологические и микробиологические факторы риска, влияющие на развитие рецидива у больных МЛУ туберкулезом органов дыхания после эффективного курса химиотерапии в периоде 5-летнего наблюдения. Впервые получены новые знания о частоте, сроках возникновения, характере и причинах развития рецидива у излеченных больных с МЛУ ТБ, включающие как медико-социальные характеристики пациентов, так и индивидуальные особенности проводимого лечения. Проведен анализ полноты схем химиотерапии на начало и на конец лечения. Изучено влияние амплификации микобактерий ТБ, сроков абациллирования и характера остаточных изменений в легких, влияющих на частоту рецидивов ТБ. Автором данного исследования впервые на основе методов программного (машинного) обучения предложена методология прогнозирования вероятности развития повторного заболевания с МЛУ, выделены наиболее значимые признаки (факторы риска), проведено их ранжирование по вносимому вкладу в развитие рецидивов ТБ. Создана модель для прогнозирования риска развития рецидива заболевания. А.С. Аллилуев научно обосновал и впервые разработал метод машинного обучения и программное обеспечение, которое позволяет персонализировано оценить риск развития рецидива у эффективно излеченных больных МЛУ туберкулезом органов дыхания.

Значимость для науки и практики полученных в диссертационном исследовании результатов

Практическая значимость работы Аллилуева А.С. определяется тем, что созданная им с помощью методов машинного обучения прогностическая модель позволяет оценить возможность развития рецидива у пациентов МЛУ туберкулезом на старте противотуберкулезной терапии, что безусловно позволит совершенствовать организацию лечения с учетом индивидуальных особенностей конкретного больного. В практической фтизиатрии данный подход приведет к

рациональному использованию лекарственных средств, сохранению их клинической эффективности и сдерживанию распространения форм туберкулёза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Практическое значение также имеют сведения о том, что диссертант выявил и систематизировал социальные, клинико-микробиологические и рентгенологические факторы риска развития рецидива у больных МЛУ туберкулезом после эффективного курса химиотерапии.

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, в том числе 1 свидетельство о государственной регистрации программы для электронных вычислительных машин и 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.

Результаты работы внедрены в лечебно-диагностический процесс ОГАУЗ «Томский фтизиопульмонологический медицинский центр» и используются в учебном процессе кафедры фтизиатрии и пульмонологии и кафедры медицинской и биологической кибернетики ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Личный вклад автора в получении результатов

Автор принимал непосредственное участие в изучении проблематики и поиске литературных данных, получении исходных данных, анализе медицинской документации, планировании методологии исследования, постановке научной гипотезы, цели и задач исследования, получении результатов исследования, разработке алгоритма и математических моделей, подтвержденных проверкой на практике, обсуждении результатов исследования на научных конференциях, публикации результатов в рецензируемых научных изданиях и написание диссертации.

Результаты диссертационного исследования доложены в виде научных докладов и обсуждены на всероссийских и международных научных конференциях, и конгрессах.

Оценка содержания диссертационной работы и ее оформления

Диссертационная работа А.С. Аллилуева изложена на 190 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложений. Полученные результаты проиллюстрированы 38 таблицами и 13 рисунками. В приложениях представлены важные этапы работы алгоритмов машинного обучения и часть зарегистрированной программы для ЭВМ.

В введении автор обосновывает актуальность темы диссертационного исследования, сформулированы цель, задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, степень разработанности темы исследования, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов, внедрение результатов исследования, публикации и личный вклад автора в получение научных результатов, а также сведения о структуре и объеме диссертации.

Обзор литературы представлен 210 источниками, из которых 158 в зарубежных. В первой главе автором дается анализ актуальных отечественных и зарубежных публикаций, посвященных проблематике вопроса. Из этой главы ясно, что автор владеет данной проблематикой, формулирует свою позицию по ряду разноречивых мнений. Соискателем весьма интересно и глубоко представлены материалы о рецидивах туберкулеза, в том числе с МЛУ ТБ, эпидемиология и причины их возникновения рецидивов ТБ. Дается обзор по истории создания и применения искусственного интеллекта и методов машинного обучения в современных условиях, где подробно описывается принцип действия каждого метода, а также алгоритмы программного (машинного) обучения, применяемые во фтизиатрии.

Во второй главе автор обстоятельно приводит описание хода исследования. Исследование содержит данные ретроспективной выборки 346 пациентов с МЛУ туберкулезом органов дыхания, из которой сформированы две группы. Диссертант дает характеристику этих групп с пояснением необходимости их формирования, описаны критерии включения и исключения пациентов из исследования, подробно описаны клинические характеристики групп, методы обследования и методики проведения статистической обработки данных, а также

применимость алгоритмов машинного обучения для реализации цели исследования и решения задач.

Особый интерес представляет **третья глава**, где диссертантом приведены результаты собственных исследований. Статистический анализ групп наблюдения по выявлению предикторов рецидива туберкулеза с МЛУ соответствует современным стандартам. Качественно и аргументировано подвергаются анализу группы исследования, где автором выявляются факторы риска, которые он в последующем классифицирует на социальные и медицинские. К первым автор относит следующие: пенсионный возраст пациента; инвалидность по соматическому заболеванию; психические заболевания; табакокурение. Медицинские факторы: повторные курсы лечения; неполноценность предыдущего курса химиотерапии; объем остаточных изменений в легких; деструктивные формы туберкулеза с наличием полостей распада в легочной ткани от 2,0см. и более в диаметре; бактериовыделение на начало химиотерапии, определяемое микроскопией мазка мокроты; наличие у пациентов ВИЧ-инфекции. Микробиологические факторы: наличие лекарственной устойчивости возбудителя на конец лечения к шести и более ПТП; формирование амплификации микобактерии туберкулеза к противотуберкулезным препаратам в процессе лечения и замедленные сроки прекращения бактериовыделения на фоне химиотерапии. Автор детально проанализировал влияние посттуберкулезных остаточных изменений в легких после предыдущих курсов химиотерапии на развитие рецидива ТБ, подтвердив тем самым классические исследования отечественных основоположников фтизиатрии (А.Е. Рабухина, А. Г. Хоменко и др.), по сути, вернув практических врачей к задаче: " излечение ТБ с минимальными остаточными изменениями". Диссертант доказал, что важнейшим фактором риска развития рецидива ТБ является не только тот, или иной вариант лекарственной устойчивости к отдельным ПТП, но и формирование амплификации в процессе лечения, не полноценность схем химиотерапии ТБ, как в фазе интенсивной терапии, так и в фазу продолжения (обычно амбулаторный этап лечения). Далее автор в с помощью регрессионного метода рассматривает параметры, предикторная роль которых в возникновении рецидива у излеченных пациентов с МЛУ была доказана с помощью однофакторного

анализа. Получив уравнение регрессии, А.А. Аллилуев обоснованно рекомендует ее к использованию в практике для оценки вероятности развития рецидива. Автором показана информативность, созданной им на основе логистической регрессии модели прогноза рецидива ТБ на клинических примерах.

Несмотря на достаточно хорошую прогностическую способность данной методики диссертант применяет более современные, многофакторные аналитические методы. Для достижения большей чувствительности и специфичности в исследовании рассмотрены другие методики предсказания возникновения события, которые в отличие от логистической регрессии анализируют полный объем входных данных пациента, тем самым автор использует алгоритмы программного (машинного) обучения в прогнозировании рецидива заболевания. В данной подглаве обоснованно выбирались различные метрические параметры, подбирались алгоритмы и определялись их гиперпараметры, с помощью которых оптимизировалась работа. Автор в два этапа проводит исследование, объясняя достоинства каждого алгоритма. Полученные оценки информативности признаков, специфичности, чувствительности и площади под ROC кривой продемонстрированы помимо описательной части еще и хорошим иллюстративным материалом в диссертации и приложениях. Автор определил лидирующие признаки всеми алгоритмами машинного обучения, включенными в исследование, а именно фактор, указывающий на наличие у пациентов повторных курсов химиотерапии, сопряженных с достаточно продолжительным стажем заболевания, причем с наличием МЛУ возбудителя более трех лет; продолжительностью лечения МЛУ туберкулеза и коморбидными процессами - ТБ/ВИЧ. В заключение данного раздела автор также проводит тестирование предложенной им методики на реальных пациентах. На основании этого автор характеризует методы машинного обучения, применяемые в исследовании, обосновывает наилучшие в прогностическом отношении факторы риска рецидива ТБ с МЛУ. На основании результатов диссертационного исследования соискателем создана программа и получено свидетельство о государственной регистрации её для ЭВМ № 2020619181 «Программа-калькулятор для оценки риска развития рецидива у больных с множественно лекарственно устойчивым туберкулезом».

Заключение диссертационного исследования отражает полученные результаты, в нем объединены основные положения, полученные автором в процессе проведения его научной работы. Выводы и практические рекомендации соответствуют цели, задачам и вытекают из данных, полученных в результате данного научного исследования. Практические рекомендации логичны и соответствуют содержанию работы.

Автореферат соответствует всем требованиям по его оформлению, а также содержанию и выводам диссертации. Работа выполнена в соответствии с поставленной целью и задачами, на которые даны убедительные ответы. Принципиальных замечаний по диссертационной работе и автореферату А.С. Аллилуева нет.

В процессе изучения работы к диссертанту возник ряд вопросов, на которые хотелось бы получить ответы в порядке дискуссии:

1. Почему автор использует термин "машинное обучение", а не программное обучение на основе созданных алгоритмов оценки прогноза рецидива ТБ?

2. Автор многократно повторяет аббревиатуру ЭВМ, чем это отличается от современных компьютеров?

3. Было ли проведено тестирование использования данной программы на практических врачах? Было бы важным привести их мнение, путем закрытого анкетирования. Используют ли фтизиатры данную программу в повседневной работе?

Необходимо подчеркнуть, что заданные вопросы не уменьшают ценности проведенного исследования и полученных результатов. Диссертационный труд выполнен на высоком теоретическом и методологическом уровне, написан хорошим языком, фактический материал проиллюстрирован качественными таблицами и рисунками.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационное исследование Александра Сергеевича Аллилуева 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 основных предикторов риска развития рецидива туберкулеза органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью, а также разработки программы ЭВМ по прогнозированию индивидуального риска, как стандартной модели в поддержке принятия клинических решений в практике врачей фтизиатров и специалистов первичной медико-санитарной помощи с целью проведения профилактических мероприятий для выделения группы пациентов с наиболее высоким риском повторного заболевания, что имеет существенное значение для фтизиатрии.

Работа Александра Сергеевича Аллилуева по своей актуальности, научной новизне, объему исследования, научно-практической значимости, 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 заслуживает искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия.

Официальный оппонент:

Ханин Аркадий Лейбович

кандидат медицинских наук, профессор, заслуженный врач России
заведующий кафедрой фтизиопульмонологии

Новокузнецкого государственного института

усовершенствования врачей – филиала федерального

государственного бюджетного образовательного учреждения

дополнительного профессионального образования

«Российская медицинская академия непрерывного

профессионального образования»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Почтовый адрес:

654005, г. Новокузнецк, проспект Строителей, д. 5

Телефон: 8(3843) 45-48-73(рабочий)

e-mail: prof.khanin@yandex.ru. моб.+7903 945 2252

22 ноября 2021 года

Подпись профессора А.Л. Ханина заверяю:

начальник ОК НИИУВ филиал ФГБОУ ДПО

РМАНПО МЗ РФ

Т.Г. Генш

