

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Ивановой Дианы Александровны «Нежелательные реакции при лечении впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания: профилактика, ранняя диагностика и купирование», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.16- фтизиатрия

В настоящее время одной из актуальных проблем фтизиатрии является недостаточная эффективность лечения больных туберкулезом. Одним из важных факторов, препятствующим решению данной проблемы, является плохая переносимость лечения вследствие частого развития нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты. В ряде случаев развитие побочных реакций делает невозможным продолжение приема препарата, что ведет к частой смене режима химиотерапии, перерывам в лечении, снижает его эффективность и способствует амплификации лекарственной устойчивости. Значимость представленной работы определяется нарастающей частотой нежелательных побочных реакций при лечении больных туберкулезом независимо от спектра лекарственной устойчивости возбудителя. Эта тенденция отчетливо прослеживается и на мировом, и на федеральном, и на региональном уровне. В частности, в Архангельской области в период с 2013 г. по 2015 г. отмечено нарастание частоты нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты второго ряда с 63,4 до 74,5%, что повлекло за собой пересмотр локальных организационных подходов к мониторингу и коррекции данных реакций. Ухудшение переносимости противотуберкулезной химиотерапии имеет в основе ряд причин, в том числе ухудшение коморбидного фона, тенденцию к полипрагмазии, необходимость включения в режимы лечения впервые выявленных больных препаратов второго ряда в связи с высоким риском первичной лекарственной устойчивости возбудителя. В то же время, нарастание частоты и изменение спектра побочных реакций влечет за собой необходимость адаптации системы фтизиатрической помощи, пересмотр подходов к профилактике, своевременному выявлению и устранению нежелательных побочных реакций, что и определило цель проведенного диссертационного исследования.

Исходя из поставленной цели, автором сформулирован ряд задач, сгруппированных по трем основным направлениям — профилактики, диагностики и устранения нежелательных реакций, с предварительным выделением наиболее частых и клинически значимых нежелательных реакций (основных «мишеней» для перечисленных стратегий). В качестве последних при лечении впервые выявленных больных определены четыре типа реакций — гепатотоксические, аллергические реакции, лекарственное поражение желудочно-кишечного тракта и гиперурикемия.

По итогам работы на основе регрессионного анализа впервые выделены факторы риска этих реакций, отнесенные автором в две категории: «факторы пациента» (определяемые до начала противотуберкулезной химиотерапии) и «факторы лечения» (связанные с назначением определенных препаратов). Основной фокус работы был направлен на стратегию ведения гепатотоксических реакций, лидирующих по частоте и значению для продолжения лечения и влиянию на прогноз пациентов. Для данного типа реакций не только выделены факторы риска, но также создана и валидирована специальная шкала, позволяющая отнести пациента в группу риска лекарственного гепатита до начала лечения. Впервые доказано, что именно в этой группе будет максимальной эффективность медикаментозной профилактики гепатита с помощью препаратов силимарина. Кроме того,

предложены критерии для формирования групп риска и в отношении других частых реакций (аллергических, гастроинтестинальных, гиперурикемии).

С учетом полученных данных о рисках и сроках развития разных типов реакций обоснована коррекция существующей схемы мониторинга нежелательных реакций в ходе противотуберкулезной химиотерапии. В частности, в отношении мониторинга гепатотоксических реакций предложен ранний контроль уровня трансаминаз и билирубина (через одну-две недели терапии в зависимости от индивидуального риска). Полученные результаты позволили разработать алгоритм дифференцированной профилактики и мониторинга лекарственного поражения печени. Впервые обосновано введение в схему мониторинга регулярного контроля сывороточной концентрации мочевой кислоты у больных, получающих пиразинамид; определены показания для внепланового контроля лабораторных показателей при диагностике нефротоксических и гематологических реакций.

В отношении мероприятий по коррекции нежелательных реакций сформирован перечень показаний к отмене препаратов при разных типах реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания. Разработаны два принципиально новых алгоритма (по ведению гиперурикемии и лекарственного поражения печени у больных туберкулезом); в рамках сравнительного исследования показаны преимущества парентерального применения адеметионина при коррекции гепатотоксических реакций у больных туберкулезом органов дыхания.

Достоверность и степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных по итогам работы, определяется достаточным объемом выборки (435 человек на основном этапе исследования), продуманным дизайном исследования и отдельных его направлений, глубоким анализом данных и применением современных методик; следует отметить качество статистического анализа. Репрезентативность результатов исследования несколько ограничена в связи с критериями отбора больных (невключением пациентов с диссеминированным туберкулезом, ВИЧ-инфекцией), что не умаляет теоретической и практической ценности работы.

Работа выполнена на высоком методическом уровне; следует отметить глубокий анализ и широкое использование автором в качестве теоретической базы ряда не только отечественных, но и авторитетных международных рекомендаций. С целью оценки тяжести нежелательных реакций использованы международные критерии токсичности; впервые осуществлена адаптация данных критериев с учетом фтизиатрической специфики.

Оформление и содержание автореферата полностью соответствует требованиям ВАК. Выводы, практические рекомендации и положения, выносимые на защиту, научно обоснованы, хорошо сформулированы и логично вытекают из проведенного исследования. Результаты работы отражены в достаточном количестве печатных работ, представлены на российских и международных конференциях, используются в клинической и научно-педагогической работе.

Принципиальных замечаний по автореферату диссертации нет.

На основании анализа автореферата можно заключить, что диссертация Ивановой Дианы Александровны «Нежелательные реакции при лечении впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания: профилактика, ранняя диагностика и купирование», является законченной научно-квалификационной работой, в которой представлено решение важной проблемы по профилактике, ранней диагностике и коррекции нежелательных реакций при лечении впервые выявленных больных

туберкулёзом органов дыхания. Работа полностью соответствует требованиям п. 9-14 Положения «О порядке присуждения учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, с изменениями постановления Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, несомненно, заслуживает присвоения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.16 «фтизиатрия».

Заведующий кафедрой фтизиопульмонологии
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего профессионального образования
"Северный государственный медицинский университет"
Министерства здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН



Марьяндышев Андрей Олегович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования "Северный государственный медицинский университет" Министерства
здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России)
Адрес: 163031, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51
тел.: (8182)28-57-91, факс: (8182)28-65-95
e-mail: info@nsmu.ru

Подпись профессора А.О. Марьяндышева заверяю

ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ

«28» мая 2018 г.

Специалист по кадрам

Подпись

Маркина

