

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационного исследования

Дианы Александровны Ивановой на тему

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

Актуальность темы диссертации не вызывает сомнений. Нежелательные реакции на противотуберкулезные препараты остаются серьезной проблемой, осложняющей лечение больных туберкулезом и влияющей на его эффективность. Особую актуальность эта проблема приобретает при лечении больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя, в связи с использованием препаратов резервного ряда, с более широким спектром побочного действия. Развитие нежелательных реакций является самостоятельным фактором, способствующим возникновению и амплификации лекарственной устойчивости возбудителя, за счет перерывов в лечении и частой смены препаратов в попытке купирования реакции. В итоге уменьшаются возможности этиотропной химиотерапии, возрастает риск неудачи лечения, ухудшаются качество жизни пациентов и их приверженность лечению, увеличиваются сроки лечения и экономические затраты, ухудшается прогноз. Тяжелые нежелательные реакции способны повлечь серьезные последствия для здоровья пациента вплоть до инвалидизации и смертельного исхода. Частота нежелательных реакций при лечении больных туберкулезом значительно варьирует, достигая 90%; данные о спектре реакций неоднозначны и зависят от особенностей исследуемой когорты пациентов и перечня применяемых противотуберкулезных препаратов. Стандартные подходы к профилактике, мониторингу и купированию нежелательных реакций, представленные в российских нормативных документах, основаны преимущественно на эмпирических данных и мнении экспертов; очевидна необходимость разработки серьезной доказательной базы в рамках масштабных клинических исследований. Одним из таких исследований, включивших в себя три

основных направления борьбы с нежелательными реакциями – профилактику, диагностику и купирование – является диссертационная работа Д.А. Ивановой.

Цель соответствует теме диссертации; на ее реализацию направлено решение семи задач, первая из которых предусматривает оценку проблемы с выделением самых частых и значимых типов нежелательных реакций, остальные нацелены на разработку соответствующих этим реакциям направлений профилактики, диагностики и купирования.

Следует отметить успешное решение поставленных задач. Так, в качестве основных мишеней профилактических и лечебно-диагностических стратегий определены четыре типа нежелательных реакций на лекарственные препараты – гепатотоксические, аллергические, поражение желудочно-кишечного тракта и гиперурикемия. В отношении каждого из этих типов выделены факторы риска и определены возможности профилактики. Создана и валидирована оригинальная шкала оценки риска, позволяющая отнести больного в группу высокого или низкого риска лекарственного поражения печени до начала противотуберкулезной химиотерапии, с выбором соответствующей стратегии мониторинга и медикаментозной профилактики. В качестве дополнительного фактора риска показана роль фармакогенетических методов исследования (определения типа ацетилирования). Важно, что автором доказана взаимосвязь степени риска согласно шкале с эффективностью профилактического приема гепатопротектора и сроками развития гепатотоксических реакций, что и послужило доказательной базой для разработки алгоритма дифференцированной профилактики и мониторинга лекарственного поражения печени у больных туберкулезом.

В данной работе впервые предпринята попытка доказательного подхода к построению схемы мониторинга нежелательных реакций при проведении противотуберкулезной химиотерапии, на основе тщательного анализа сроков выявления и характера симптоматики различных типов нежелательных реакций, в том числе в группах риска. Предложенная схема мониторинга в целом не противоречит российским нормативным документам и может быть использована в клинической практике; целесообразен анализ ее экономической эффективности.

Проведено сопоставление факта коррекции противотуберкулезной химиотерапии (отмены эффективных противотуберкулезных препаратов) в связи с нежелательной реакцией и объективной тяжести реакции. Следует

отметить, что для оценки тяжести реакции впервые использованы международные критерии токсичности, адаптированные к условиям клинического исследования во фтизиатрии.

По сути, проанализирована целесообразность отмены препаратов в каждом случае их побочного действия. Результатом этого анализа, а также критического осмысления автором ряда отечественных и авторитетных международных рекомендаций по ведению нежелательных реакций стала разработка перечня показаний к отмене противотуберкулезных препаратов при развитии нежелательных реакций. Внедрение данного перечня будет способствовать своевременному прекращению химиотерапии при угрозе жизнеопасных осложнений, сокращению числа случаев необоснованной отмены препаратов, поиску эффективных методов купирования нежелательных реакций без нарушения принципа непрерывности противотуберкулезной химиотерапии.

В отношении купирования нежелательных реакций предложены два новых алгоритма, направленных на эффективное купирование наиболее частых типов нежелательных реакций - лекарственного поражения печени и гиперурикемии. Каждый из этих алгоритмов основан на анализе клинического материала, в том числе результатах ретроспективного когортного исследования эффективности гепатотропной терапии.

Научная новизна и практическая значимость полученных данных в контексте как отечественного, так и международного опыта не вызывают сомнений. Диссертационное исследование выполнено на высоком методическом уровне, с использованием достаточного объема выборки (512 пациентов), продуманного дизайна исследования и качественного статистического анализа. Выводы, практические рекомендации и положения, выносимые на защиту, вполне аргументированы и логично вытекают из проведенного исследования. Результаты работы отражены в 50 публикациях, широко представлены на российских и международных конференциях, успешно внедрены в клиническую работу и научно-педагогическую деятельность. Принципиальных замечаний по автореферату диссертации нет.

Заключение

Анализ изложенных в автореферате материалов позволяет заключить, что по актуальности, новизне, научному и прикладному значению 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 профилактики, ранней диагностики и купирования нежелательных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания, имеющей важное значение для фтизиатрии.

Работа полностью соответствует требованиям п. 9 Положения «О порядке присуждения учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями Постановлений Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016 г., № 650 от 29.05.2017 г., № 1024 от 28.08.2017 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присвоения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.16 «фтизиатрия».

Заместитель директора по научной работе
Федерального государственного
бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский
центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России),
доктор медицинских наук

Анастасия Геннадьевна Самойлова



Адрес:

127473, г. Москва, ул. Достоевского, 4

Тел./факс: +7(495)681 84 22/+7(495)681 59 88

E-mail: tbcripp@mail.ru

Подпись д.м.н., Анастасии Геннадьевны Самойловой заверяю,
Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ
Т.С. Радина