

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации Дианы Александровны Ивановой
«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**

Актуальность темы диссертации. Диссертационная работа Ивановой Д.А. посвящена крайне актуальной проблеме здравоохранения – поиску инструментов для усовершенствования профилактики, диагностики и коррекции нежелательных реакций (НР) на противотуберкулезные препараты у впервые выявленных больных туберкулезом с целью повышения эффективности и безопасности терапии. НР являются не только серьезной клинической, но и социально-экономической проблемой. Литературные данные, отражающие масштабы развития НР при проведении противотуберкулезной терапии разнообразны и неоднородны и колеблются от 8% до 61% при применении препаратов первого ряда, до 92%, при применении резервных препаратов.

К настоящему времени, в многочисленных клинических исследованиях определены факторы, предрасполагающие к появлению НР: назначение лекарственных средств в высоких дозах, дозирование препарата без учета индивидуальных особенностей пациента, длительное лечение, возрастные группы, пол, генетические особенности, заболевания элиминирующих систем, влияние алкоголя и др. Однако, большую роль в развитии реакций играет полипрагмазия. На современном этапе ключевым методом лечения туберкулеза является длительная этиотропная терапия, включающая разные комбинации противотуберкулезных препаратов, регламентированная клиническими рекомендациями. Полипрагмазия оказывает отрицательное действие на различные органы и системы, что обусловлено фармакокинетическим и фармакодинамическим взаимодействием лекарств между собой, а также прямым фармакологическим действием каждого противотуберкулезного препарата в отдельности.

На фоне лечения противотуберкулезными препаратами возникают нарушения функций органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, центральной и периферической нервной системы и т.д. Однако в структуре НР одно из первых мест занимают лекарственные поражения печени, частота которых колеблется в широких пределах – от 7% до 74%.

Качество любого лечения определяется ее эффективностью. Возникшие НР являются одной из причин неэффективности противотуберкулезной терапии, так как ограничивают возможности проведения рациональной фармакотерапии, а их развитие влечет прерывание в лечении, отказ пациента от продолжения терапии.

Основными средствами профилактики развития НР при проведении любой фармакотерапии, в том числе противотуберкулезной химиотерапии, является

разработка алгоритмов контроля безопасности лекарств, основанных на знании врача обо всех возможных прогнозируемых НР, наличии факторов риска развития их у пациента, клинико-лабораторных и инструментальных методах диагностики реакций. На основании результатов этих исследований врач принимает решение о проведении медикаментозной профилактики, коррекции дозы, отмене лекарства и т.д. В настоящее время единые методы профилактики, диагностики и коррекции НР на противотуберкулезные препараты отсутствуют.

В связи с вышеизложенным, актуальность диссертационной работы Ивановой Д.А., не вызывает сомнения.

Научная новизна и практическая значимость исследования

Научная новизна положений, выносимых на защиту, и выводов диссертационной работы не вызывает сомнений. В рамках диссертационной работы впервые на большом объеме клинического материала определена частота тяжелых НР, выделены факторы риска наиболее частых и значимых НР; сопоставлена эффективность оценки риска лекарственного поражения печени с помощью клинических и фармакогенетических данных.

Автором впервые убедительно доказана необходимость коррекции существующей схемы клинико-лабораторного мониторинга противотуберкулезной химиотерапии с целью своевременной диагностики нежелательных реакций у больных туберкулезом органов дыхания за счет раннего контроля печеночных тестов, обосновано введение в схему мониторинга регулярного контроля сывороточной концентрации мочевой кислоты у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания, получающих пиразинамид, с двукратным плановым определением данного показателя в течение первого месяца химиотерапии в группе риска по сравнению с утвержденными нормативными документами.

Ивановой Д.А. была доказана эффективность медикаментозной профилактики лекарственного поражения печени в группе высокого риска с помощью длительного приема силимарина; оптимальной схемой медикаментозной коррекции лекарственного поражения печени у больных туберкулезом органов дыхания является внутривенное капельное введение адеметионина. Разработаны алгоритмы ведения гиперурикемии и алгоритм ведения лекарственного поражения печени на фоне противотуберкулезной терапии.

Диссертационное исследование Ивановой Д.А. имеет существенную практическую значимость для развития фтизиатрии, так как выводы и практические рекомендации соискателя четко аргументированы и вносят значимый практический вклад для проведения максимальной индивидуальной безопасности лечения больных туберкулезом органов дыхания.

Известно, что при лечении сопутствующих заболеваний частота развития НР значительно возрастает за счет увеличения лекарственных взаимодействий. Автору необходимо было выделить, проводилось ли лечение сопутствующих заболеваний (по данным работы, сопутствующие заболевания регистрировались у 83,2% пациентов) и учитывалось ли влияние сопутствующей терапии на

частоту развития НР. При этом, многие НР являются прогнозируемыми, поскольку механизмы их взаимодействия известны. Учет этих факторов риска развития НР позволило бы автору более комплексно подойти к решению вопросов поиска инструментов для усовершенствования профилактики, диагностики и коррекции НР на противотуберкулезные препараты у впервые выявленных больных туберкулезом.

Однако, вышесказанные уточнения не повлияли на общее благоприятное впечатление и научная новизна диссертационной работы Ивановой Д.А. не вызывает сомнений.

Диссертационное исследование проведено на основе анализа достаточного объема материала, лабораторные исследования выполнены на высоком техническом уровне, проведено 3 самостоятельных клинических исследования различного дизайна, в которые включены 512 пациентов с туберкулезом органов дыхания. Обработка материала проведена с использованием различных методик статистического анализа.

Результаты диссертационного исследования представлены в 48 печатных работах, опубликованных в высокорейтинговых российских и зарубежных научных журналах, 2 методических рекомендациях, доложены на научно-практических конференциях, в международных и национальных конгрессах. Результаты исследования широко внедрены в работу практического здравоохранения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании вышеизложенного следует заключить, что работа «Нежелательные реакции при лечении впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания: профилактика, ранняя диагностика и купирование» соответствует п. 9 Постановлению Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней», отвечает требованиям ВАК Министерства образования и науки РФ, а автор исследования, Иванова Диана Александровна, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия.

Директор ГБУ Республики Саха (Якутия)
«Научно-практический центр «Фтизиатрия»

доктор медицинских наук,

главный внештатный фтизиатр

Министерства здравоохранения

Республики Саха (Якутия)

Кравч-Кравченко Александр Федорович

29 мая 2018 года

677015 г. Якутск, ул. П. Алексеева, 93

Тел.: 8(4112)390330, e-mail: ftiziatria-2010@mail.ru

Подпись д.м.н. Александра Федоровича Кравченко заверяю

Начальник ОК [подпись] Рыжкова Е.С.