

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Мордык Анны Владимировны на диссертацию Алёшиной Светланы Васильевны «Нежелательные побочные реакции на противотуберкулёзные препараты при лечении туберкулёза лёгких у больных сахарным диабетом», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия.**

Диссертационная работа Алёшиной Светланы Васильевны посвящена решению важной научной задачи повышения эффективности лечения пациентов с туберкулезом и коморбидной эндокринной патологией (сахарный диабет), обусловленной их высокой вероятностью сочетания, возможным негативным воздействием на органном и организменном уровне, неудовлетворительной переносимостью противотуберкулезной терапии, ухудшением прогноза для жизни и здоровья пациента.

### **Актуальность темы исследования**

Как известно, сахарный диабет – хроническое неинфекционное заболевание, темпы роста распространенности которого приобрели масштаб мировой эпидемии. С этим заболеванием, его осложнениями и высокой инвалидизацией и смертностью связаны колоссальные экономические расходы и социальный ущерб для страны в целом. Пациенты с сахарным диабетом являются особой группой повышенного риска развития туберкулеза, на фоне которого заболевание приобретает неконтролируемое, осложненное течение.

В условиях снижающейся заболеваемости туберкулезом в России особое значение приобретает не только проблема множественной лекарственной резистентности его возбудителя, но и проблема коморбидности, как инфекционной (ВИЧ-инфекция), так и соматической.

При наличии сохраняющегося резервуара туберкулезной инфекции возможны случаи заражения микобактерией туберкулеза и при воздействии предрасполагающих факторов развитие локальных форм заболевания, что наиболее возможно в среде детей, подростков и молодых людей. У пациентов старших групп с сахарным диабетом, инфицированных МБТ ранее, повышенный риск заболевания туберкулезом связан с эндогенной реактивацией инфекции в условиях сниженной иммуно-биологической резистентности, что может реализоваться без дополнительного контакта с больным бактериовыделителем.

Химиотерапия туберкулеза часто осложняется развитием разнообразных неблагоприятных побочных реакций на противотуберкулезные препараты, что может снижать ее эффективность. При наличии сахарного диабета, наличии его осложнений на фоне активного туберкулеза, появляются патогенетические предпосылки для развития целого ряда побочных реакций на противотуберкулезные препараты. Однако, в доступных литературных источниках вопросам лекарственной переносимости при туберкулезе и сахарном диабете не уделяется должного внимания. Рекомендации по ведению пациентов с туберкулезом и сахарным диабетом, выбору и них оптимального режима химиотерапии с учетом его переносимости до настоящего времени не разработаны.

Таким образом, туберкулез, может являться одним из потенциальных триггеров системного воспаления, вклад в которое вносят составляющие патологического процесса при сахарном диабете. С позиций клинической медицины представляется важным и актуальным углубленное изучение отдельных аспектов взаимного влияния туберкулеза и сахарного диабета, поскольку заболевания относятся к категории широко распространенных с высоким уровнем заболеваемости, инвалидизации и смертности и затрагивают лиц трудоспособного возраста. Все вышеизложенное указывает на несомненную актуальность проведенного соискателем исследования.



## **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна**

Научные положения, вынесенные на защиту, выводы и рекомендации основаны на достоверных результатах исследования, проведенных на достаточном количестве пациентов (441), обследованных с использованием современных диагностических методов, анализе нескольких групп больных с сочетаниями нозологий (туберкулез и сахарный диабет) и с монопатологией (туберкулез), у которых оценивался ряд клинических, лабораторных параметров. Особо следует отметить проведение грамотного статистического анализа полученных данных, отвечающего современным требованиям. Научная новизна несомненна, поскольку проведенные исследования в определенной мере уникальны.

Впервые продемонстрированы особенности течения туберкулеза на фоне сахарного диабета у впервые выявленных и ранее леченных больных. В частности в первом положении, вынесенном на защиту, представлено обоснование тезиса – сахарный диабет способствует более частому распаду легочной ткани и наличию бактериовыделения с множественной лекарственной устойчивостью при туберкулезе, формированию туберкулем в ходе его лечения. Для доказательства автором проведен детальный анализ 4-х групп пациентов с впервые выявленным и ранее леченым туберкулезом в сочетании с сахарным диабетом и без него. Анализ клинко-рентгенологических, бактериологических данных позволил установить, что распад легочной ткани при впервые выявленном туберкулезе с СД встречался на 24,7% чаще, чем без СД, бактериовыделение на 18,8%, МЛУ МБТ на 19,8% чаще ( $p < 0,01$ ), туберкулемы у пациентов с сахарным диабетом формировались в 3 раза чаще, чем у больных без диабета, как при впервые выявленном (22,1% и 8,7%), так и при ранее леченном туберкулезе (26,4% и 8,9%,  $p < 0,01$ ).

Второе положение, выносимое на защиту, демонстрирует ухудшение течения сахарного диабета у больных, как впервые выявленным, так и ранее



леченным туберкулезом. Автором впервые проведен анализ течения сахарного диабета у больных туберкулезом, показан большой процент осложнений сахарного диабета в виде энцефалопатии, полинейропатии и макроангиопатии, с увеличением частоты встречаемости осложнений в зависимости от срока длительности сахарного диабета.

Третье положение, выносимое на защиту, касается переносимости химиотерапии у больных туберкулезом и сахарным диабетом. Впервые установлена большая частота неблагоприятных побочных реакций на противотуберкулезные препараты у больных туберкулезом легких, как впервые выявленным, так и ранее леченным, сочетанным с сахарным диабетом, чем у больных туберкулезом без сахарного диабета. Доказано, что неустранимые нежелательные побочные реакции у пациентов с сочетанием туберкулеза и СД развиваются на аминогликозиды, капреомицин, циклосерин и пипразинамид.

Результаты, полученные на достаточном клиническом материале с использованием современных статистических методов, позволяют считать данные положения обоснованными, доказанными и актуализируют важность на следующем этапе исследования разработки научно-обоснованного подхода к ведению больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом с выбором оптимального режима химиотерапии.

Последнее положение демонстрирует эффективность разработанного автором подхода к ведению больных с сочетанием туберкулеза и сахарного диабета. Впервые диссертантом продемонстрировано, что применение индивидуализированного подхода к ведению больных туберкулезом легких, сочетанным с СД, на основе изучения осложнений сахарного диабета, мониторинга и своевременной коррекции нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты позволяет достичь эффективности лечения пациентов с наличием НПР, сопоставимой с пациентами без НПР.



Полученные автором на достаточном количественном материале и на основании современных статистических методов, результаты доказывают следующее: 1) при наличии у отдельного индивидуума туберкулеза и сахарного диабета наблюдается утяжеление течения обоих заболеваний; 2) своевременная диагностика нарушений углеводного обмена, осложнений сахарного диабета у больных туберкулезом позволит контролировать течение СД и будет способствовать излечению туберкулеза; 2) использование рациональных комбинаций противотуберкулезных препаратов для лечения лекарственно чувствительного (H, R, Lfx, Tzd) и лекарственно устойчивого туберкулеза (Bq, Lzd, Lfx/Mfx, Tzd) у больных сахарным диабетом способствует уменьшению явлений непереносимости химиотерапии и повышает эффективность лечения туберкулеза по основным критериям (негативация мазка, прекращение бактериовыделения, закрытие полостей распада).

Выводы полностью соответствуют поставленным задачам и полученным результатам исследования. Считаю, что диссертация С.В. Алёшиной содержит научно обоснованные и достоверные результаты, обладающие новизной и практической значимостью.

### **Значимость для науки и практики выводов и рекомендаций**

Диссертационная работа С.В. Алёшиной является прикладным научным исследованием. Научная значимость работы заключается, прежде всего, в том, что четко определено не только неблагоприятное взаимовлияние туберкулеза и сахарного диабета при их сочетании, но и установлена частота, виды и препараты виновники развития неблагоприятных явлений химиотерапии туберкулеза, предложены наиболее оптимальные в плане переносимости и повышения эффективности лечения комбинации противотуберкулезных препаратов для данной категории пациентов.

Практическая значимость результатов исследования определяется разработкой научно-обоснованного подхода к выбору оптимальных режимов



химиотерапии для лечения больных лекарственно чувствительным и множественно лекарственно устойчивым туберкулезом, сочетанным с сахарным диабетом.

### **Оценка содержания работы в целом**

Диссертационная работа С.В. Алёшиной написана в традиционном формате, структурирована, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, глав собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций. Следует отметить грамотное изложение и качественное техническое оформление диссертации. Судя по представленным результатам, цель исследования достигнута полностью, поставленные задачи решены в полном объеме. Положения, выносимые на защиту и сформулированные выводы соответствуют задачам исследования и имеют достаточное клиническое подтверждение. Материалы диссертации изложены на 142 страницах машинописного текста, иллюстрированы 47 таблицами, 13 рисунками. Список литературы содержит 134 работы (55 отечественных и 79 зарубежных), большинство из которых опубликованы за последние 10 лет.

Основные результаты диссертационного исследования опубликованы в 15 работах, из них 9 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации материалов диссертационных работ. Материалы широко обсуждены на всероссийских и международных мероприятиях. Автореферат содержит все необходимые разделы, полностью отражая основные моменты исследования.

Обращает на себя внимание всесторонность проведенного исследования. Автором учтены особенности течения туберкулеза и сахарного диабета при их сочетании, рассмотрены аспекты полихимиотерапии с выделением наиболее часто непереносимых противотуберкулезных препаратов, разработаны наиболее рациональные комбинации



противотуберкулезных препаратов в рамках режимов лечения лекарственно чувствительного и лекарственно устойчивого туберкулеза для больных с сочетанием двух заболеваний, доказана их высокая эффективность.

По результатам проведенного анализа по содержанию и оформлению настоящей диссертационной работы принципиальных замечаний нет.

При анализе работы возникли следующие вопросы:

1. В ходе выполнения исследования были ли различия в особенностях течения сахарного диабета в зависимости от его типа (I или II)?
2. Возраст пациента влиял ли на частоту осложнений сахарного диабета и неблагоприятных реакций химиотерапии туберкулеза или только стаж сахарного диабета определял эти параметры?

Заданные вопросы носят дискуссионный характер и не умаляют ценности проведенного исследования.

### **Заключение**

Диссертационная работа Алёшиной Светланы Васильевны на тему «Нежелательные побочные реакции на противотуберкулёзные препараты при лечении туберкулёза лёгких у больных сахарным диабетом», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по научной специальности 3.1.26. Фтизиатрия является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена важная научная задача по повышению эффективности лечения больных туберкулезом легких, сочетанным с сахарным диабетом, путем применения рациональных комбинаций противотуберкулезных препаратов в рамках существующих режимов химиотерапии. Результаты исследования имеют существенное значение для медицинской науки, в том числе фтизиатрии.

По актуальности, научной новизне, объему исследования, теоретической и практической значимости, научно-методическому уровню, обоснованности положений и выводов, значению для фтизиатрии

представленная диссертация полностью соответствует критериям пункта 9 и пункта 10 раздела II «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г., № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 11.09.2021 г. № 1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Алёшина Светлана Васильевна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия.

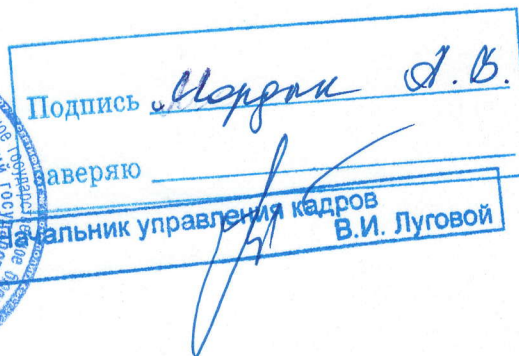
Официальный оппонент:

заведующая кафедрой фтизиатрии,  
пульмонологии и инфекционных  
болезней Федерального  
государственного бюджетного  
образовательного учреждения  
высшего образования «Омский  
государственный медицинский  
университет» Министерства  
здравоохранения Российской  
Федерации, доктор медицинских  
наук, профессор (3.1.26. Фтизиатрия)

Мордык Анна Владимировна

А. В. Мордык

Почтовый адрес: 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12, телефон: 8-3812-95-68-24,  
адрес электронной почты: amordik@mail.ru, ФГБОУ ВО «Омский  
государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации



02.05.2023 г.