

ОТЗЫВ

официального оппонента Шовкун Людмилы Анатольевны на диссертацию 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

Актуальность темы диссертационной работы

Актуальность исследования, проведенного Д.А. Ивановой, обусловлена возрастающей частотой лекарственных осложнений при лечении больных туберкулезом. Нежелательные реакции на противотуберкулезные препараты в настоящее время представляют собой серьезную проблему, препятствующую эффективному лечению больных туберкулезом, несущую дополнительный вред для их здоровья, способствующую амплификации лекарственной устойчивости, ухудшению прогноза и распространению заболевания в популяции.

Способы решения данной проблемы с учетом современной ситуации (изменение спектра применяемых препаратов в связи с распространением лекарственной устойчивости возбудителя, рост коморбидности) разработаны недостаточно, единый подход в отношении предупреждения (оценки риска и целевых профилактических мероприятий), мониторинга (выявления лекарственных осложнений на ранних, устранимых стадиях), купирования (эффективного устранения симптомов реакции, позволяющего продолжить химиотерапию в необходимом объеме) в настоящее время отсутствует. Необходимость создания такого подхода и разработки новых эффективных способов профилактики, мониторинга и устранения нежелательных реакций при проведении противотуберкулезной химиотерапии и определила цель данного исследования.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций.

Все положения, выносимые на защиту, соответствуют специальности «фтизиатрия». Степень обоснованности подтверждается комплексным подходом к изучению проблемы. Автор корректно использует известные научные методы обоснования полученных результатов, выводов и рекомендаций. Все научные положения, представленные в диссертации, четко аргументированы и обоснованы.

Выводы диссертации соответствуют поставленным задачам, сформулированы четко, имеют несомненное научное и практическое значение. Практические рекомендации изложены достаточно конкретно и могут служить руководством в клинической практике врачей – фтизиатров, терапевтов и других специалистов, сталкивающихся с проблемой ведения нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты. Результаты, полученные в работе, представляются достоверными. Общий объем выборки (512 впервые

выявленных больных туберкулезом органов дыхания, госпитализированных для проведения интенсивной фазы химиотерапии), хорошо спланированный дизайн трех направлений работы, соответствие проведенных исследований принципам доказательной медицины и корректное применение комплекса современных методик статистического анализа позволили автору получить статистически и клинически значимые результаты. Следует отметить глубокую разработку проблемы. Научные положения аргументированы фактами, полученными в ходе исследования. Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленной цели и задачам.

Достоверность и научная новизна исследования

Достоверность и обоснованность изложенных в диссертации научных положений, выводов, рекомендаций обеспечены четкой постановкой исследовательских задач, использованием комплекса статистических методов, адекватных целям и задачам исследования, анализом и интерпретацией большого объема полученных данных, в том числе в контексте отечественного и мирового опыта.

Научная новизна исследования является многокомпонентной и не вызывает сомнений: автором впервые применен системный подход к проблеме нежелательных реакций, позволивший объединить три основных направления по решению данной проблемы – профилактику, раннюю диагностику и коррекцию уже развившихся реакций. В рамках данного подхода получены принципиально новые данные: выделены факторы риска наиболее частых и значимых нежелательных реакций (гепатотоксических, аллергических, гастроинтестинальных, гиперурикемии), в том числе основанные на фармакогенетических характеристиках. С позиций доказательной медицины показано, что больные из группы высокого риска гепатотоксических реакций нуждаются в назначении медикаментозной профилактики и более тщательном мониторинге биохимических показателей состояния печени, обоснована схема такого мониторинга в группах высокого и низкого риска.

Определены подходы к индивидуализации лечебно-диагностических мероприятий в зависимости от риска других частых типов нежелательных реакций, показания для внепланового контроля лабораторных показателей. Впервые детально разработана тактика ведения одной из распространенных нежелательных реакций при лечении больных туберкулезом – гиперурикемии. В отношении коррекции не менее важной реакции - лекарственного поражения печени – по результатам pilotного сравнительного исследования трех схем гепатотропной терапии доказана эффективность парентеральной формы адеметионина. При оценке тяжести нежелательных реакций впервые в масштабном фтизиатическом исследовании применен подход с использованием международных критериев токсичности, модифицированных автором с учетом специфики нежелательных реакций во фтизиатической практике.

Значимость результатов для медицинской науки и клинической практики.

Диссертационная работа Д.А. Ивановой имеет научную и практическую значимость. Теоретическая значимость заключается в ряде принципиально новых существенных дополнений теории лекарственных осложнений во фтизиатрии. Результаты исследования могут быть использованы для совершенствования содержания, структуры и методики преподавания высшей школы по специальности «Фтизиатрия», а также специальных курсов, посвященных химиотерапии туберкулеза органов дыхания. Практическая значимость работы тесно связана с теоретической составляющей; одним из наиболее значимых достижений и с научной, и с клинической точки зрения следует считать разработку и валидацию шкалы балльной оценки, позволяющей выявлять принадлежность больного к группе высокого риска гепатотоксических реакций до начала противотуберкулезной химиотерапии на основе рутинных методов клинической оценки.

Использование этой шкалы за счет персонализированного подхода к профилактике и мониторингу побочных реакций позволит снизить частоту последних, уменьшив объем затрат на терапию сопровождения больных туберкулезом. Кроме того, автором разработаны алгоритмы ведения гепатотоксических реакций и гиперурикемии, сформулирован перечень показаний к отмене противотуберкулезных препаратов при развитии нежелательных реакций, что позволит увеличить эффективность устранения последних, снизить число жизнеопасных осложнений и случаев необоснованного прерывания терапии, улучшить прогноз. Результаты исследования дают все основания использовать их в широкой практике. Таким образом, автор представила принципиально новую методологию оценки нежелательных реакций.

Конкретные рекомендации по использованию выводов и результатов диссертации

Рассмотренные в работе и публикациях вопросы имеют в настоящее время большое практическое значение. Результаты исследования - предложенные автором методики прогнозирования нежелательных реакций, алгоритмы медикаментозной профилактики и мониторинга, алгоритмы ведения нежелательных реакций широко востребованы в деятельности практикующих врачей-фтизиатров. Их широкое внедрение в отечественную фтизиатрическую практику будет способствовать улучшению переносимости и повышению эффективности лечения впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания. Результаты исследования внедрены в лечебную работу клиник и филиалов московской сети учреждений противотуберкулезной помощи (ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ»), используются в программах дополнительного профессионального образования по специальности «Фтизиатрия» на кафедре фтизиатрии ФГОУ ДПО «РМАНПО», в образовательном курсе в рамках системы непрерывного профессионального образования.

Личное участие соискателя в получении результатов

Автор непосредственно занимался разработкой идеи и созданием протокола исследования, созданием и ведением баз данных, сбором и анализом

материала на всех этапах исследования, интерпретацией и разработкой практического применения полученных результатов в виде рекомендаций по выделению групп риска, алгоритмов медикаментозной профилактики, мониторинга и коррекции нежелательных реакций, подготовкой публикаций и текста диссертации. Кроме того, следует отметить активное личное участие автора в процессе ведения пациентов с нежелательными реакциями, позволившее сфокусировать работу на решении наиболее актуальных в клинической практике проблем.

Структура и основное содержание работы.

Диссертация Д.А. Ивановой имеет общепринятую структуру и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований, изложенных в главах 3 - 6, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 33 таблицами и 51 рисунком. Материал изложен на 335 страницах машинописи.

Во **Введении** достаточно полно раскрыта актуальность, сформулированы цель и задачи исследования, представлены новизна и практическая значимость исследования.

Обзор литературы достаточно обширен, он отражает знание автором литературы по изучаемым вопросам. Проанализированы вопросы распространенности и значения нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты во фтизиатрической практике, проведен своеобразный «мета-анализ» частоты и спектра нежелательных реакций при различных режимах лечения туберкулеза, по данным отечественных и зарубежных исследований последних лет. Рассмотрены вопросы патогенеза, подходы к прогнозированию и профилактике наиболее частых и значимых реакций, проблемы своевременного выявления этих реакций в процессе противотуберкулезной химиотерапии, отражен максимальный объем доступных данных, касающихся эффективного купирования нежелательных реакций. На основании анализа большого объема литературы автором доказана необходимость проведения данного исследования, актуальность которого не вызывает сомнения. Список использованной литературы содержит 462 источника (130 отечественных и 332 зарубежных). Автор логично подводит читателя к пониманию основной проблематики в теории и практике ведения нежелательных реакций, сформулированной в заключении к обзору.

Вторая глава традиционно посвящена материалам и методам исследования. Подробно изложен дизайн проведения трех подразделов исследования, представлены критерии отбора, дана детальная клиническая характеристика пациентов, использованы как проспективные, так и ретроспективные методы наблюдения. Описаны все применяемые в исследовании клинические, рентгенологические, микробиологические, молекулярно-генетические методы. Важно, что в отдельной группе пациентов использована методика наблюдения за «быстрыми» и «медленными» ацетиляторами. Обращает на себя внимание высокопрофессиональная методика статистической обработки данных. Использованы современные

высокоинформативные методы статистической обработки данных с применением многофакторного моделирования с использованием метода множественной логистической регрессии, с целью выделения независимых предикторов того или иного типа НР. На основании этого предложена собственная шкала оценки риска наступления нежелательных реакций. Методологической основой исследования послужили рекомендации ВОЗ и ряда международных и локальных противотуберкулезных организаций, монографии и статьи зарубежных и российских ученых в области фтизиатрии.

В третьей главе приведены результаты эпидемиологического анализа нежелательных реакций, с оценкой частоты, спектра, основных этиологических причин нежелательных реакций в процессе интенсивной фазы противотуберкулезной химиотерапии у впервые выявленных пациентов, в том числе в зависимости от факта включения в режим химиотерапии противотуберкулезных препаратов второго ряда. По результатам анализа выделены четыре группы реакций, в связи с высокой частотой и клиническим значением заслуживающие приоритетной роли в качестве основных мишени профилактических, диагностических и лечебных стратегий. Важно, что для каждой группы нежелательных реакций выделены препараты – «виновники».

Полученные данные свидетельствуют о высокой частоте побочных реакций на ПТП у впервые выявленных пациентов (более 90%), а включение в режим лечения препаратов резервного ряда ведет к существенному увеличению частоты НР. Установлено, что более половины НР являются объективно тяжелыми, с необходимостью отмены эффективных препаратов в связи с НР в ходе интенсивной фазы лечения. Наиболее распространенными и значимыми для здоровья пациента и эффективности лечения туберкулеза являются гепатотоксические реакции (лекарственное поражение печени), гиперурикемия, аллергические и гастроинтестинальные НР. Кроме того, в этой же главе приводятся важные результаты влияния нежелательных реакций на эффективность и сроки стационарного лечения.

Четвертая глава посвящена профилактике нежелательных реакций, с фокусом на их основные типы, выделенные в предыдущей главе. В первой части четвертой главы приводятся ключевые результаты исследований по прогнозированию. Согласно концепции автора, эффективный профилактический подход должен быть основан на предварительном выделении групп риска, нуждающихся в профилактических стратегиях в первую очередь. Важным результатом стало выделение двух групп факторов, зависящих а) от исходных характеристик пациента и б) от характеристик проводимого лечения, включая препараты из терапии сопровождения. В этой же части главы подробно описана собственная оригинальная методика разработки шкалы риска. Особенностью данной шкалы является использование всего четырех показателей, доступных врачу после проведения несложного, общедоступного рутинного первичного обследования. Далее приведены интересные результаты фармакогенетического исследования, способные дополнить потенциал клинической шкалы.

Во второй части главы рассмотрены вопросы медикаментозной

профилактики, в том числе результаты ретроспективного исследования эффективности гепатотропных препаратов в отношении профилактики гепатотоксических реакций. Доказано, что результаты применения клинической шкалы сопоставимы с прогнозом ЛПП на основе типа ацетилирования. При совместном применении шкалы и фармакогенетического тестирования точность прогноза повышается.

В пятой главе автор исследовал возможности раннего выявления нежелательных реакций в процессе противотуберкулезной химиотерапии. Проанализированы сроки развития основных типов реакций в соответствующих группах риска, даны обоснования по коррекции существующих схем мониторинга в зависимости от наличия факторов риска.

Показано, медикаментозная профилактика оправдывает себя только в отношении ЛПП, и то исключительно в группе риска с помощью длительного приема препаратов силимарина и только в группе высокого риска. В группе низкого риска назначение силимарина является нецелесообразным. Исключение составляют пациенты с сопутствующей патологией печени, требующей специфической гепатотропной терапии. Предложена усовершенствованная схема планового мониторинга которая должна включать в себя лабораторные исследования.

В шестой главе представлены концептуальные вопросы коррекции уже развившихся нежелательных реакций. В частности, сопоставлены и изучены факт отмены препаратов и тяжесть симптомов в каждом случае нежелательных реакций, на основе этой оценки и комплексного анализа международных рекомендаций и руководств сформулированы четкие показания к отмене препаратов. В главе представлены разработанные новые алгоритмы коррекции гиперурикемии и гепатотоксических реакций, в том числе на основе результатов пилотного сравнительного исследования. Представлен сравнительный анализ различных схем гепатотропной терапии, где показано что лучшие результаты получены при назначении адеметионина.

Заключение логично подводит итог проведенного исследования, выводы закономерно происходят из цели и задач исследования, обоснованы большим количеством наблюдений, правильной методологией исследования и статистически достоверны. В заключении дано лаконичное изложение материалов исследования и полученных результатов с их анализом.

Диссертация заканчивается 13 выводами и практическими рекомендациями, которые полностью вытекают из ее содержания. Выводы научно обоснованы, аргументированы, соответствуют цели и задачам исследования. Рекомендации могут быть использованы в деятельности практических врачей.

Следует отметить хороший литературный язык и грамотность автора. По построению, объему, оформлению и изложению материала диссертация полностью соответствует требованиям ВАК. Автореферат диссертации, а также 50 печатных работ (из них 13 - в рецензируемых журналах, 4 – в иностранных изданиях) полностью отражают основные положения работы.

Результаты исследования доложены на 25 научно-практических

конференциях различного уровня, используются в практическом здравоохранении и научно-педагогической работе; изданы методические рекомендации по выбору гепатотропной терапии при лекарственном поражении печени и практическому применению результатов фармакогенетического тестирования у больных туберкулезом. Принципиальных замечаний по диссертации и автореферату нет, но есть пожелания – по материалам диссертации написать монографию и учебное пособие для врачей.

Заключение

Диссертация Ивановой Дианы Александровны «Нежелательные реакции при лечении впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания: профилактика, ранняя диагностика и купирование», выполненная при поддержке научного консультанта доктора медицинских наук, профессора Сергея Евгеньевича Борисова, является масштабной законченной научно-квалификационной работой, в которой предложена методология ведения больных туберкулезом с нежелательными реакциями и содержится решение практической и научной проблемы, имеющей важное значение для фтизиатрии – совершенствование подходов к профилактике, ранней диагностике и устраниению нежелательных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезнем органов дыхания.

Диссертация соответствует требованиям п. 9 Положения «О порядке присуждения учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. №335), 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».

Официальный оппонент:

заведующая кафедрой туберкулеза

Федерального государственного бюджетного

образовательного учреждения высшего образования

«Ростовский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

профессор, доктор медицинских наук, главный

внештатный фтизиатр ЮФО

Шовкун

Шовкун Людмила Анатольевна

Подпись профессора Л.А. Шовкун заверяю

Ученый секретарь

ученого совета ФГБОУ ВО РостГМУ

доктор медицинских наук, доцент

Н.Г. Сапронова

Адрес: 344022, г. Ростов-на-Дону, пер Нахиневанский, 29

Телефон: 8(863) 263 44 07

e-mail: lshovkun@mail.ru

13.06.18г

