

## О Т З Ы В

официального оппонента на диссертационную работу Ивановой Дианы Александровны на тему **«Нежелательные реакции при лечении впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания: профилактика, ранняя диагностика и купирование»**, представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия

Актуальность темы диссертационной работы В современных условиях улучшения эпидемической ситуации по туберкулезу в России эффективность лечения этого заболевания недостаточно высока. Одной из основных причин этого является плохая переносимость противотуберкулезных препаратов (ПТП) вследствие развития нежелательных реакций (НР), частота которых среди впервые выявленных больных туберкулезом широко варьирует, достигая в ряде публикаций 67,8%. НР часто имеют системный характер, ухудшают качество жизни, при несвоевременном выявлении и неадекватном лечении способны привести к инвалидизации и смерти и, несомненно, повышают риск неудачи лечения туберкулеза. Развитие НР влечет за собой экономические последствия: удлиняют сроки пребывания больного в стационаре, необходимость индивидуализации режимов химиотерапии с включением дорогостоящих резервных препаратов, дополнительных медикаментов и ресурсов для купирования НР. Решение проблемы непереносимости противотуберкулезной химиотерапии (ПТХ) предусматривает снижение частоты возникновения НР и/или минимизацию их негативного влияния на исходы лечения туберкулеза. Первое направление подразумевает профилактику НР, второе - повышение эффективности устранения НР при максимальном сохранении режима химиотерапии. В связи с этим, диссертационное исследование Д.А. Ивановой, в котором рассматриваются эти вопросы у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания, является весьма актуальным.

Целью исследования явилось совершенствование принципов профилактики, ранней диагностики и коррекции нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты у впервые выявленных больных

туберкулезом органов дыхания. Для осуществления поставленной цели автором сформулировано 7 задач, соответствующих основным разделам диссертационного исследования.

Научная новизна Впервые определена частота тяжелых НР при лечении впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания; тяжесть которых объективизирована с помощью валидированных международных критериев токсичности. Впервые выделены факторы риска наиболее частых и значимых НР (гепатотоксических, аллергических, гастроинтестинальных, гиперурикемии), как определяемые до начала ПТХ, так и связанные с назначением определенных препаратов в составе схемы лечения. Впервые сопоставлена эффективность оценки риска ЛПП с помощью клинических и фармакогенетических данных. Впервые доказана эффективность медикаментозной профилактики ЛПП в группе высокого риска с помощью длительного приема силимарина. Впервые доказана необходимость коррекции существующей схемы клинико-лабораторного мониторинга ПТХ с целью своевременной диагностики НР у больных туберкулезом органов дыхания за счет раннего контроля печеночных тестов (через 1-2 недели терапии в зависимости от индивидуального риска). Впервые 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. Впервые определены показания для внепланового контроля лабораторных показателей при диагностике нефротоксических и гематологических НР. Впервые разработана оптимальная тактика при развитии гиперурикемии на фоне ПТХ в зависимости от сывороточной концентрации мочевой кислоты и клинических проявлений; выявлены показания к отмене пиразинамида. Впервые показано, что оптимальной схемой медикаментозной коррекции ЛПП у больных туберкулезом органов дыхания является внутривенное капельное введение адеметионина.

Теоретическая и практическая значимость работы. В ходе проведенного исследования разработана и валидирована оригинальная шкала балльной оценки индивидуального риска ЛПП перед началом противотуберкулезной химиотерапии, которая позволяет практикующему врачу определить показания к проведению медикаментозной профилактики лекарственного поражения печени и выбрать оптимальную схему мониторинга печеночных тестов на этапе планирования химиотерапии. Разработан алгоритм дифференцированной профилактики и мониторинг лекарственного поражения печени, позволяющий снизить частоту развития и оптимизировать раннюю диагностику последнего у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания в зависимости от степени исходного риска. Предложены критерии формирования групп риска аллергических, гастроинтестинальных НР, гиперурикемии по результатам рутинного обследования до начала противотуберкулезной химиотерапии. Предложена усовершенствованная схема лабораторного мониторинга НР, с учетом принадлежности пациента к группе риска определенных НР и показаний к внеплановому мониторингу. Сформирован перечень показаний к отмене ПТП при разных типах НР при лечении впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания. Разработан алгоритм ведения гиперурикемии в зависимости от степени повышения мочевой кислоты крови, наличия и характера клинических симптомов. Разработан комплексный алгоритм ведения лекарственного поражения печени у больных туберкулезом.

Личное участие соискателя в получении результатов Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован автором лично, за исключением фармакогенетических исследований, проводимых в сотрудничестве со специалистами отдела проблем лабораторной диагностики ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ».

Достоверность и обоснованность полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, обеспечивались четкой постановкой исследовательских задач, использованием статистических методов, адекватных целям и задачам исследования, комплексным анализом

и интерпретацией полученных данных, в контексте отечественного и мирового опыта.

Структура и объем диссертации Диссертация построена по традиционному плану, изложена на 335 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 5 глав с изложением материалов и результатов проведенных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 130 отечественных и 332 иностранных источников. Работа иллюстрирована 33 таблицами и 51 рисунком.

• Во Введении обоснована актуальность темы диссертационного исследования, сформулированы цель, задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов, а также сведения о структуре и объему диссертации.

В Обзоре литературы диссидентом проведен глубокий анализ проблемы нежелательных реакций во фтизиатрии. Представлены сведения литературы о частоте, тяжести, клинических проявлениях, диагностике и профилактике НР при лечении больных туберкулезом органов дыхания. Рассмотрены вопросы патогенеза и классификации лекарственных осложнений при лечении туберкулеза, а также современные подходы к оценке риска нежелательных реакций при лечении туберкулеза для формирования рационального режима химиотерапии у больных туберкулезом и их медикаментозной профилактике. Проанализированы вопросы ранней диагностики, мониторинга и купирования НР при проведении противотуберкулезной химиотерапии. Представленный анализ литературы свидетельствует об актуальности избранной темы исследования.

В Главе 2 представлены материалы и методы исследования. Автором представлен дизайн научного исследования, сведения о структуре и задачах исследования. Дано подробная характеристика 435 пациентов, включенных в основное исследование, 49 впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания, у которых исследовались генетические факторы риска

лекарственного поражения печени, и 130 выявленных больных туберкулезом органов дыхания, у которых исследована эффективность гепатотропной терапии при купировании лекарственного поражения печени, а также методов исследования, методов лечения и статистической обработки полученных данных.

В Главе 3 диссертант проанализировала частоту, спектр и клинические особенности нежелательных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания. Установлена очень высокая частота побочных реакций на ПТП у впервые выявленных пациентов, более половины из которых являются объективно тяжелыми и требуют отмены эффективных препаратов. Выявлено, что наиболее распространенными и значимыми являются гепатотоксические, аллергические, гастроинтестинальные НР и гиперурикемия у впервые выявленных больных туберкулезом. В связи с этим именно эти четыре типа реакций выбраны в качестве основных для разработки профилактических и лечебных стратегий.

Глава 4 посвящена изучению профилактики нежелательных реакций. Автором проведена оценка риска нежелательных реакций перед началом химиотерапии, что позволило выделить критерии для формирования групп риска наиболее частых НР перед началом противотуберкулезной химиотерапии. Установлено, что возможности профилактики НР на современном этапе ограничены, а медикаментозная профилактика оправдывает себя только в отношении лекарственных поражений печени (ЛПП), и то исключительно в группе риска. Убедительно подтверждена эффективность силимарина, достоверно снижавшего вероятность ЛПП в группе риска.

В Главе 5 изучены возможности диагностики нежелательных реакций в ходе клинико-лабораторного мониторинга. Автором выделен ряд ключевых моментов, касающихся планового лабораторного мониторинга в диагностике НР при лечении впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания и представлена усовершенствованная схема планового

мониторинга, позволяющая выявить значительное число НР на доклинической стадии.

В Главе 6 рассматриваются вопросы купирования нежелательных реакций при лечении туберкулеза. Обоснованы и сформулированы показания к отмене препарата-виновника при наиболее частых и клинически значимых НР. Ситуации, указанные в перечне показаний, определяют выбор между риском неудачи лечения вследствие отмены химиопрепарата и риском серьезной ятрогении. Оценена эффективность основных мероприятий по купированию гиперурикемии и разработан подробный алгоритм по ведению данного осложнения. Показана эффективность и безопасность парентерального введения адеметионина в качестве предпочтительной схемы гепатотропной терапии при лекарственном поражении печени на фоне ПТХ.

В Заключении нашли отражение все разделы диссертационного исследования, объединены наиболее важные данные, полученные автором в процессе проведения научной работы. Представлено корректно, логично. Выводы и практические рекомендации соответствуют цели, задачам и логично вытекают из представленных данных, они убедительно обоснованы проведенными исследованиями, подвергнуты логическому анализу, их достоверность не вызывает сомнений.

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ».

По материалам диссертации опубликовано 50 печатных работ, в том числе 13 – в научных журналах и изданиях, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендуемых Высшей Аттестационной Комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертаций, 2 методические рекомендации для практического здравоохранения.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на 25 международных и национальных конгрессах и конференциях различного уровня и ряде научно-практических семинаров.

Диссертационная работа является фрагментом комплексной темы НИР «Разработка новых стандартов и протоколов лечения больных туберкулезом на основе усовершенствованных схем химиотерапии. Совершенствование методов профилактики, диагностики и лечения побочных реакций химиотерапии. Новые протоколы раннего выявления туберкулеза у детей и взрослых. Совершенствование методов лечения больных внелегочными формами туберкулеза» (регистрационный номер И130923144244), выполняемых в ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ».

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 14.01.16 – фтизиатрия, как области медицинской науки, направленной, в том числе, на изучение методов лечения туберкулеза. Работа соответствует следующей области исследований (согласно паспорту специальности): 3. Лечение туберкулеза органов дыхания: химиотерапия, патогенетическая терапия, санаторно-курортное лечение, амбулаторная химиотерапия, организационные формы проведения химиотерапии, реабилитационное лечение туберкулеза и его последствий.

Автореферат соответствует тексту диссертации, отражает основные положения диссертационной работы, соответствует требованиям ВАК РФ.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Д.А. Ивановой нет. Работа выполнена на высоком современном научном и методическом уровне.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

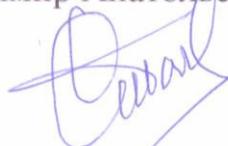
Диссертация Ивановой Дианы Александровны «Нежелательные реакции при лечении впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания: профилактика, ранняя диагностика и купирование», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.16 - фтизиатрия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной актуальной научной проблемы – повышения эффективности профилактики, ранней диагностики и коррекции нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты у

впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания, что имеет важное научное и практическое значение для фтизиатрии.

По актуальности, научной новизне, объему исследования диссертационная работа Ивановой Дианы Александровны «Нежелательные реакции при лечении впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания: профилактика, ранняя диагностика и купирование», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335), предъявляемых к докторским диссертациям, а ее автор Иванова Диана Александровна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.16 - Фтизиатрия.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор Стаканов Владимир Анатольевич.

 (В.А. Стаканов)

Почтовый адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1, телефон: 8(495)4348464, 8(499)1208295, e-mail: [rsmu@rsmu.ru](mailto:rsmu@rsmu.ru), [stakhanov03@rambler.ru](mailto:stakhanov03@rambler.ru), ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

