

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации 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»**

Нежелательные реакции на химиопрепараты при лечении больных туберкулезом (ТБ) – одна из насущных проблем современной фтизиатрии. От ее решения часто зависят подбор противотуберкулезных препаратов, приверженность больных к лечению и эффективность проводимой терапии. Лекарственно-ассоциированная токсичность и побочные эффекты приводят к системным нарушениям в организме, повреждению и дисфункции многих органов и систем, к ухудшению качества жизни, к удлинению сроков и удорожанию лечения. Поздняя диагностика нежелательных реакций на химиотерапию, недостаточная эффективность мер по их предотвращению и купированию может приводить к отрывам от лечения и формированию лекарственной устойчивости возбудителя. Выполненная Ивановой Д.А. диссертационная работа является, несомненно, актуальной, так как направлена на создание новых действенных подходов к профилактике, ранней диагностике и коррекции нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты.

Цель работы, сформулированная автором, достаточно емко и конкретно определяет основное направление исследования. Поставленные в диссертационной работе задачи предполагают изучение частоты и характера нежелательных реакций при разных режимах химиотерапии, поиск факторов риска, прогностических критериев и схемы лабораторной диагностики для их своевременной профилактики и диагностики, разработку показаний для отмены противотуберкулезных препаратов, обоснование эффективных схем коррекции нежелательных реакций и алгоритма их применения. Использованные автором дизайн и методы исследования соответствуют современным стандартам и адекватны поставленным задачам.

Анализ структуры нежелательных реакций у впервые выявленных больных ТБ позволил Д.А. Ивановой показать высокую (более 90%) частоту их возникновения с появлением тяжелых реакций практически в половине случаев. По данным исследования это приводит почти у 70% больных к отмене как минимум одного препарата и удлинению сроков госпитализации более, чем на месяц. В работе установлено, что основными нежелательными реакциями высокой степени тяжести являются поражение печени, гиперурикемия, аллергические и гастроинтестинальные реакции. Для этих реакций диссертантом впервые выявлены независимые факторы риска, позволяющие судить о возможности их возникновения: для гиперурикемии – креатинин сыворотки крови > 80 мкмоль/л, для аллергических реакций – эозинофилия крови более 300 клеток/мкл, аллергологический анамнез и грибковая ко-инфекция, для гастроинтестинальных реакций – женский пол и сопутствующая патология желудочно-кишечного тракта, для лекарственного поражения печени – женский пол, аллергологический анамнез дефицит питания и отсутствие активного табакокурения. Автор работы впервые установила также независимые факторы риска, связанные с рядом принимаемых больными препаратов, и показала значительное возрастание частоты нежелательных реакций при назначении данных препаратов пациентам из групп исходного риска. В связи с крайне высокой частотой лекарственного поражения печени особое внимание в диссертационном исследовании уделено количественной оценке факторов риска и медикаментозной профилактике поражения этого органа. Факторы риска лекарственно индуцированной гепатопатии, выявленные методами одномерного и регрессионного анализа, были оценены путем создания балльной шкалы, точно определяющей прогностический вес каждого фактора и суммарный уровень риска для больного. Автором продемонстрирована высокая чувствительность и специфичность разработанной прогностической балльной шкалы и показана сопоставимость ее эффективности с эффективностью использования фармакогенетических предикторов,

определяющих скорость ацетилирования. Важным достижением работы является доказательство того, что в группе высокого риска эффективным методом гепатопротекции является прием препаратов силимарина. Впервые определены сроки развития нежелательных реакций, обьективизированы показания к отмене препаратов, впервые разработана действенная схема терапии гепатотоксических реакций инфузиями адеметионина, созданы обоснованные оригинальные алгоритмы ведения больных туберкулезом органов дыхания с лекарственным поражением печени и гиперурикемией.

Объем проведенных исследований свидетельствуют о том, что результаты работы получены на большом фактическом материале и достаточны для выполнения поставленных задач. Полученные данные обладают высокой научно-практической новизной. Выводы и положения диссертации, выносимые на защиту, главным содержанием которых является объективная оценка рисков нежелательных реакций химиотерапии и обоснование применения разработанных методов их профилактики, ранней диагностики и коррекции, вполне аргументированы и логически вытекают из представленных результатов. Структура автореферата отражает логику решения поставленных задач. Табличные и графические материалы наглядно иллюстрируют содержание текста. По теме диссертации опубликовано достаточное количество работ.

Принципиальных замечаний к работе нет. Из имеющихся пожеланий: работу в данном направлении необходимо продолжить и, применяя подходы, использованные в настоящей работе, разработать аналогичные принципы профилактики, ранней диагностики и коррекции нежелательных реакций на другие противотуберкулезные препараты и у больных с другими клиническими вариантами туберкулеза.

Изложенные в автореферате диссертации материалы позволяют заключить, что по своей актуальности, методологии, использованию современных методов исследования, обоснованности, новизне результатов, научной и практической значимости диссертационная работа Ивановой

Дианы Александровны является законченным научно-квалификационным трудом, который содержит новое оригинальное решение сложной проблемы медицины – оптимизация химиотерапии впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания, соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ему ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.16 – Фтизиатрия»

Заместитель директора по науке

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

доктор медицинских наук

Яков Шмульевич Шварц

E-mail: yshschwartz@mail.ru

+7(383) 203-83-58



04 июня 2018

Подпись Шварца Якова Шмульевича заверяю

Ученый секретарь

ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России

к.б.н.

Нина Николаевна Курунова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, 81а, Тел.: 7(383) 203-78-25,

e-mail: info@nsk-niit.ru