

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Челноковой Ольги Германовны на диссертацию Чумаковой Елены Сергеевны на тему «Влияние побочных реакций противотуберкулезных препаратов на эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия.

Актуальность темы диссертационной работы

Эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя является актуальным вопросом современной фтизиатрии, который существенно влияет на эпидемиологию туберкулеза. Результаты лечения всех впервые выявленных больных по разным территориям России, оцениваемые по клиническому излечению, к сожалению, не превышают 50 – 60%. В данных условиях становится сложно добиваться снижения заболеваемости и смертности от туберкулеза. Эффективность лечения во многом зависит от двух важных факторов. Одним из них является своевременное определение спектра лекарственной устойчивости МБТ с использованием быстрых методов диагностики и раннее назначение адекватных режимов химиотерапии. Методы ускоренного определения лекарственной устойчивости МБТ уже прочно вошли в практику фтизиатров и позволяют максимально рано назначать схемы лечения согласно спектру чувствительности возбудителя. В литературе имеется достаточно публикаций, отражающих позитивное влияние данного подхода к назначению лечения на результаты. Вторым, не менее важным фактором, влияющим на эффективность лечения этой категории пациентов, является переносимость противотуберкулезных препаратов, которые используются в лечении лекарственно устойчивого туберкулеза. Согласно сформировавшемуся представлению, противотуберкулезные препараты второго ряда являются наиболее токсичными. В литературе имеется мало публикаций с достаточным количеством наблюдений о частоте и выраженности побочных реакций на противотуберкулезные препараты и их

влиянии на эффективность лечения этих пациентов. Поэтому актуальность работы Е.С. Чумаковой обусловлена современным состоянием проблемы лечения больных лекарственно устойчивым туберкулезом и недостаточно разработанной проблеме побочных реакций при массовом использовании схем лечения резервными препаратами у данной категории больных.

Научная новизна исследования не вызывает сомнений.

Автором выделены значимые для эффективности лечения побочные реакции при лечении лекарственно устойчивого туберкулеза – гепатотоксические, электролитные нарушения и изменения функций щитовидной железы. Важным подходом явилась потенциальная возможность мониторинга и купирования данных побочных реакций без отмены эффективных противотуберкулезных препаратов.

Впервые изучены в сравнительном аспекте частота и выраженность гепатотоксических и нефротоксических реакций у впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя при лечении исходно по 4 режиму химиотерапии и при назначении вначале 1, а затем 4 режима химиотерапии.

Впервые изучено влияние гепатотоксических реакций противотуберкулезных препаратов на эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя.

Впервые изучены частота и выраженность повышения уровня мочевой кислоты ежемесячно в течение 6 месяцев при лечении мужчин и женщин впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя, по 4 режиму химиотерапии, включающему пипразинамид.

Впервые изучены частота и выраженность нарушений функции щитовидной железы ежемесячно в течение 6 месяцев при лечении впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя по 4 режиму химиотерапии, включающему этионамид/протионамид (Eto/Pto) и парааминосалициловую кислоту (PAS).

Системный подход к планированию и проведению исследования позволил на достаточном фактическом материале получить результаты, имеющие научную новизну.

Достоверность и новизна работы определяются также использованием современных методов исследования, в том числе с использованием определения уровня гормонов щитовидной железы. В исследовании четко сформулирована цель, поставлены соответствующие задачи, включено достаточное количество наблюдений, необходимых для получения значимых результатов. Автором проведена статистическая обработка полученных данных с достоверностью, необходимой для биомедицинских исследований.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций.

Исследование Е.С. Чумаковой посвящено изучению частоты и выраженности побочных реакций на противотуберкулезные препараты и их влияние на эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя. Работа проведена на высоком методическом уровне, имеет единую логическую структуру. В исследование включен 261 больной, которые были четко разделены на две группы согласно цели и задачам исследования. Изучены особенности течения туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью МБТ на большой когорте впервые выявленных больных. Это позволило сформулировать вывод о преобладании инфильтративной формы множественно лекарственно устойчивого туберкулеза с небольшими полостями распада у мужчин молодого возраста. Проведен сравнительный анализ частоты и выраженности гепатотоксических и нефротоксических реакций у впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя при лечении исходно по 4 режиму химиотерапии и при назначении вначале 1, а затем 4 режима химиотерапии. Выявлены достоверные различия по частоте и выраженности гепатотоксических реакций между сравниваемыми группами. Также изучено влияние гепатотоксических реакций на эффективность лечения впервые

выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя. Автором были исследованы электролитные нарушения, изменения состояния и функции щитовидной железы и обмен мочевины при длительном применении препаратов, вызывающих соответствующие изменения. Полученные результаты статистически обработаны, подвергнуты логическому разбору, что позволило автору сделать научно обоснованные выводы и рекомендации. В работе приведены клинические примеры, которые ярко демонстрируют сделанные автором заключения и выводы.

Значимость для науки и практики выводов и рекомендаций диссертационного исследования Е.С. Чумаковой определяется тем, что получены новые данные о частоте наиболее значимых побочных реакций на противотуберкулезные препараты при разных подходах к лечению лекарственно устойчивого туберкулеза, сроках их развития и влиянии на эффективность лечения.

Автором также описано современное течение туберкулеза с МЛУ возбудителя. Важным для практики является наблюдение большого количества случаев заболевания туберкулеза с МЛУ МБТ при относительно небольших формах туберкулеза – при инфильтративном с небольшими полостями распада. Данное наблюдение демонстрирует необходимость тотального применения молекулярно-генетических методов на ранних этапах обследования больных туберкулезом легких вне зависимости от распространенности процесса, что позволяет повысить эффективность лечения впервые выявленных больных.

Установлено негативное влияние гепатотоксических реакций на эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя.

Изучена частота и выраженность нефротоксических реакций, гиперурикемии, гипотиреоза, а также нарушения обмена электролитов при лечении впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя по 4 стандартному режиму ХТ.

Разработан и внедрен в практику научно-обоснованный алгоритм диагностики и коррекции побочных реакций на противотуберкулезные препараты, который позволяет своевременно выявить и устранить побочные реакции, что приводит к повышению эффективности лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя.

Доказано более эффективное раннее применение 4 режима лечения на основании молекулярно-генетических методов исследования мокроты на МБТ, по сравнению с использованием в начале первого режима в течение 2-3 месяцев, а далее четвертого режима лечения. При этом установлена меньшая частота гепатотоксических реакций при раннем назначении четвертого режима лечения.

Автором предложен комплекс исследований, позволяющий своевременно выявить побочные реакции на противотуберкулезные препараты при лечении впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя.

Важное научно – практическое значение имеет представленное автором научное обоснованное доказательство и демонстрация безопасности и эффективности применения современных режимов лечения впервые выявленных больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя при соблюдении условий мониторинга и своевременной коррекции начинающихся побочных эффектов.

Результаты работы внедрены в научную и практическую работу в терапевтических отделениях ФГБНУ «ЦНИИТ» и ГБУЗ СК «Краевой клинический противотуберкулезный диспансер».

Оценка состояния диссертации и её оформления.

Диссертация имеет традиционную структуру, изложена на 177 страницах машинописного текста и включает в себя введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, три главы результатов собственного исследования, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, включающий 128 источников, в том числе 72 отечественных и 56 зарубежных. Работа иллюстрирована 57

таблицами и 11 рисунками, а также 4 клиническими примерами. Диссертация написана хорошим научным языком. Стил ь изложения материала свидетельствует о личном написании диссертации, высокой квалификации автора как врача – фтизиатра, имеющего достаточный клинический опыт, владеющего методиками исследования, описанными в диссертации.

Во введении достаточно обоснована актуальность изучаемой проблемы. Четко сформулирована цель исследования - повысить эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя на основе изучения частоты и выраженности побочных реакций, вызываемых противотуберкулезными препаратами, и разработки подходов к их своевременной диагностике и коррекции при различных вариантах назначения химиотерапии. Задачи, поставленные автором, соответствуют цели научного исследования и согласуются с содержанием работы и полученными выводами. Сформулированы научная новизна, практическая значимость и основные положения, выносимые на защиту, отражающие основные результаты работы.

Обзор литературы соответствует теме исследования, основан на достаточном количестве отечественных и иностранных источниках. Автором дано описание высокой распространенности туберкулеза легких с МЛУ возбудителя во всем мире. Отражена значимость методов быстрого определения лекарственной устойчивости МБТ в повышении эффективности лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя. Широко раскрыто состояние проблемы побочных реакций на противотуберкулезные препараты, их частота и характер, необходимость коррекции. Обзор литературы показывает научную эрудированность автора, написан хорошим литературным языком. В обзоре литературы показаны существующие проблемы лечения, в том числе лекарственно – устойчивого туберкулеза, что позволило автору обосновать необходимость собственного научного исследования.

В главе 2 «**Характеристика клинических наблюдений и методы исследования**» дана подробная характеристика плана и этапов исследования.

Представлены сведения о клинических и лабораторных методах исследования. Дана характеристика группам больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя, включенных в исследование. Изложены методы статистической обработки результатов работы, достаточных для биомедицинских исследований. Раздел написан полно и дает основание для заключения о достоверности проведенного исследования и достаточности методов исследования для получения научно-обоснованных выводов.

В главе 3 **«Особенности течения процесса впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя»** представлено сравнение особенностей течения туберкулеза легких с МЛУ возбудителя у впервые выявленных больных, исходно леченных по 4 режиму химиотерапии, и при назначении вначале 1, а затем 4 режима химиотерапии. Достоверных различий в группах не установлено, что позволило автору в дальнейшем проводить исследование побочных реакций препаратов в выделенных группах. Одновременно выявлены общие характеристики течения туберкулеза с МЛУ МБТ у впервые выявленных больных. Установлено, что туберкулез легких с МЛУ возбудителя встречался у 72 – 74% мужчин в возрасте 18 – 49 лет в 75-77% случаев. Отмечено преобладание инфильтративной 58 – 59% и диссеминированной формы 35 – 37%. Процесс в легких у 35 – 42% распространялся всего на одну долю, ещё у 23 – 25% он занимал две доли. При этом у 2/3 пациентов выявляются деструкции размерами до 2 см и скудное бактериовыделение. Данное наблюдение является интересным в научно-практическом плане, т.к. в сложившемся представлении лекарственно устойчивый туберкулез чаще встречается при распространенных процессах в легких. Автором отражен современный патоморфоз лекарственно устойчивого туберкулеза с преобладанием достаточно ограниченных процессов при выявлении заболевания.

В главе 4 **Побочные эффекты противотуберкулезных препаратов при лечении впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя** представлены результаты подробного анализа клинико-

лабораторных проявлений и степени выраженности гепатотоксических и нефротоксических реакций, нарушений обмена электролитов, гиперурикемии и нарушений функции щитовидной железы при лечении впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя. Автором установлено, что частота гепатотоксических реакций составляет 31% при лечении сразу по 4 режиму и 88% при лечении по первому, затем по 4 режиму химиотерапии. Развитие выраженных гепатотоксических реакций привело к перерывам в лечении в 18 и 42% случаев соответственно. Установлено важное значение лабораторного мониторинга показателей функции печени по сравнению с клиническими данными.

Выявленная частота наблюдений нарушений функций почек, преимущественно легкой степени, составила 45-46% в исследуемых группах, что подчеркивает необходимость мониторинга данного побочного действия при лечении современными режимами химиотерапии.

Электролитные нарушения, так же преимущественно легкой степени, развивались у 54% больных при лечении по 4 режиму с использованием капреомицина, что сопровождалось клинической картиной.

Установлено, что на фоне лечения происходит повышение уровня мочевой кислоты разной степени. Выявлены сроки лечения с наибольшими подъемами уровня мочевой кислоты. Автором сделано важное наблюдение по исходному повышению уровня мочевой кислоты у 1/3 больных и усугубление нарушений на фоне лечения, что определяет необходимость оценивать уровень мочевой кислоты у всех больных до начала химиотерапии. Важным является факт, что данные изменения носили устранимый характер с помощью диеты и противовоспалительных препаратов.

Изменения гормонального статуса по уровню гормонов щитовидной железы наблюдалось у 67% пациентов, из них в 90% случаев легкой степени. При этом отмены противотуберкулезных препаратов не потребовалось.

Изучая побочные реакции, автор отметила, что только гепатотоксические реакции приводили к перерывам в лечении и оказывали влияние на результаты.

В Главе 5 **«Эффективность комплексного лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя»** приводятся данные о влиянии гепатотоксических реакций на эффективность лечения впервые выявленных пациентов с туберкулезом легких с МЛУ возбудителя. Прекращение бактериовыделения наступало быстрее в группе больных без отмены лечения в связи с гепатотоксическими реакциями. Автором установлено, что при лечении больных по 4 режиму в 2 раза реже наблюдались гепатотоксические реакции, требующие отмены лечения, по сравнению больными, получавшими лечение по первому, а затем по 4 режиму лечения. Резльтирующим фактором явилось закрытие полостей распада у 70% больных первой группы и всего у 52% больных второй группы. Таким образом, автором показано выраженное влияние гепатотоксических реакций и выбора рациональной тактики химиотерапии на результаты лечения больных с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя.

В разделе **«Заключение»** кратко, но достаточно представлены ход и результаты исследования, отражающие суть диссертации. Автором проведено сравнение с данными литературы, которое доказывает научную новизну результатов и значимость для практики.

Выводы, сделанные автором, соответствуют поставленной цели и задачам, отражают полученные результаты и логически вытекают из материалов исследования, изложенных в соответствующих главах.

Важным научно – практическим результатом исследования является представленный автором алгоритм диагностики и коррекции побочных реакций при лечении по 4 режиму химиотерапии.

Практические рекомендации имеют конкретную направленность на повышение эффективности лечения больных с лекарственной устойчивостью

МБТ при своевременном выявлении и коррекции побочных реакций на противотуберкулезные препараты.

Автореферат отражает в полной мере содержание диссертационного исследования, оформлен в соответствии с существующими требованиями. Замечаний по автореферату нет.

По материалам диссертации имеется 18 публикаций, в том числе 3 опубликованные в научных изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК.

Основные положения диссертационного исследования были доложены на российских и международных конференциях различного уровня.

Замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний по диссертации нет. Диссертация выполнена на современном методическом уровне, является актуальной, имеющей научную новизну и практическую ценность.

Заключение

Диссертационное исследование Чумаковой Елены Сергеевны на тему «Влияние побочных реакций противотуберкулезных препаратов на эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук Комиссаровой О. Г. и научного консультанта — доктора медицинских наук, профессора Абдуллаева Р. Ю., в которой решена актуальная научная и практическая задача — оценка частоты и выраженности побочных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя и их влияние на эффективность лечения этой категории пациентов, разработан алгоритм диагностики и коррекции наиболее значимых побочных реакций на противотуберкулезные препараты.

По актуальности изучаемой темы, научной новизне и практической значимости диссертационное исследование Чумаковой Елены Сергеевны на тему «Влияние побочных реакций противотуберкулезных препаратов на эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя» соответствует требованиям пункту 9 постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 «О порядке присуждения ученых степеней (с изменениями от 21.04.2016 №335), предъявляемым к кандидатским диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор Чумакова Елена Сергеевна заслуживает присуждения ей искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – Фтизиатрия.

14.12.2017

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой фтизиатрии,
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
"Ярославский государственный медицинский университет"
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, доцент

 Челнокова О.Г.

Почтовый адрес: 150000. г. Ярославль, Революционная 5.
Тел. (4852)484138.
E-mail chelnokova@bk.ru

Подпись заведующей кафедрой фтизиатрии,
доктора медицинских наук, доцента
Ольги Германовны Челноковой заверяю

Ученый Секретарь Ученого Совета
ФГБОУ ВО «Ярославский государственный
медицинский университет» Министерства
Здравоохранения кандидат медицинских наук



Потапов М.П.