

ОТЗЫВ

официального оппонента профессора, доктора медицинских наук, Шовкун Людмилы Анатольевны на диссертационную работу 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

В последнее время несмотря на снижение заболеваемости и смертности от туберкулеза в Российской Федерации (РФ) ситуация продолжает оставаться напряженной. Связано это в первую очередь с ростом заболеваемости туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя. Удельный вес туберкулеза с МЛУ МБТ среди впервые выявленных больных, прошедших тест определения лекарственной чувствительности МБТ, в 2016 году по сравнению с 2008 годом, увеличился с 14,2% до 27,3% в РФ и с 3,6% до 23,3% в Ставропольском крае (СК).

Низкая эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя с одной стороны обусловлена несвоевременным выявлением МЛУ МБТ, а с другой - непереносимостью противотуберкулезных препаратов. В литературе имеется определенный объем информации о влиянии быстрых методов определения лекарственной устойчивости МБТ на эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя. Однако, данных о частоте и выраженности побочных реакций при применении различных режимов лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ МБТ недостаточно. Кроме того, влияние побочных реакций на противотуберкулезные препараты (ПТП) на эффективность лечения этой категории пациентов остается малоизученным. Особый интерес представляет ежемесячный мониторинг в сравнительном аспекте гепатотоксических и нефротоксических реакций на ПТП при применении исходно 4 режима ХТ и при назначении изначально 1, а затем 4 режима ХТ. Также представляет большой интерес и остается малоизученным исследование закономерностей изменения уровня электролитов, мочевой кислоты и гормонов щитовидной железы в сыворотке крови у впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя в процессе лечения по 4 стандартному режиму ХТ. Все это обуславливает актуальность работы Е.С. Чумаковой, ценность которой не вызывает сомнений и заслуживает полного одобрения.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Все положения, выносимые на защиту, соответствуют специальности фтизиатрия – 14.01.16. Степень обоснованности подтверждается комплексным подходом к изучению проблемы. В работе Е.С. Чумаковой использована стандартная для диссертационного исследования методология. Обоснована актуальность темы, определены цели и задачи исследования. Полученные результаты основаны на анализе базы данных, включающей данные о 261 больном туберкулезом легких, что позволяет считать результаты научного исследования репрезентативными и достоверными. Полученные результаты обработаны с использованием статистических методов, рекомендованных для подобных исследований. Научные положения аргументированы фактами, полученными в результате исследования. Клинические примеры наглядно демонстрируют основные положения работы. Диссертация построена логично, имеет внутреннее единство. Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленной цели и задачам исследования и изложены в соответствии с принципами доказательной медицины.

Достоверность и научная новизна

Достоверность результатов диссертационного исследования Е.С.Чумаковой подтверждается достаточным объемом клинических случаев. Статистическая обработка данных соответствует требованиям, предъявляемым для биомедицинских исследований. Диссертационное исследование Е.С.Чумаковой имеет несомненную научную новизну, так как впервые в сравнительном аспекте изучена 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. Изучено и показано, что частота и выраженность гепатотоксических реакций на противотуберкулезные препараты влияют на эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя. Особый интерес представляют данные о частоте и выраженности гиперурикемии у впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя в процессе 6 месячного лечения 4 режимом химиотерапии, включающим пиразинамид. Впервые частота и выраженность повышения уровня мочевой кислоты изучена раздельно у больных мужчин и женщин с исходно повышенным и нормальным уровнем мочевой кислоты. Автором установлено, что уровень мочевой кислоты в сыворотке крови

исходно был повышен у 1/3 впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя. Этот факт представляет большой интерес, поскольку применение пиразинамида именно у этой категории пациентов приводит к дальнейшему росту уровня мочевой кислоты и его уровень достигает максимального значения. При лечении пиразинамидом больных с исходно нормальными значениями мочевой кислоты первичное повышение ее уровня наблюдалось на протяжении всего срока наблюдения. При этом у мужчин увеличение содержания мочевой кислоты чаще наблюдалось в первые 2 месяца химиотерапии. У женщин повышение уровня МК чаще наблюдали через 1,2 и 6 месяцев ХТ. Впервые изучены частота и выраженность нарушений функции щитовидной железы (ЩЖ) 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). Автором установлено, что у больных с исходно нормальными значениями маркеров функционального статуса щитовидной железы проявление гипотиреоидизма наблюдалось на протяжении первых 5 месяцев ХТ. Чаще всего эти изменения выявлялись в первые 2 месяца химиотерапии. Ежемесячный мониторинг побочных 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 представляет особый интерес. Личный вклад автора в разработку проблемы и проведении данной работы является очевидным.

Значимость результатов для медицинской науки и клинической практики

Полученные автором новые научные данные имеют теоретическую значимость и определяют высокую ценность исследования для клинической практики. На большом практическом материале автор обосновал и развил теорию влияния побочных реакций на противотуберкулезные препараты на эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя. Автором разработан и внедрен в практику научно-обоснованный алгоритм диагностики и коррекции побочных реакций на противотуберкулезные препараты, который позволяет своевременно выявить и корригировать побочные реакции, повысить эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя, что доказывает несомненную высокую практическую значимость работы для фтизиатрии.

Результаты исследования внедрены и используются в процессе лечения больных в терапевтических отделениях ФГБНУ «ЦНИИТ» и ГБУЗ СК «Краевой клинический противотуберкулезный диспансер», а также в процессе последипломного обучения врачей-специалистов, ординаторов, аспирантов.

Личное участие соискателя в получении результатов

Автором лично проведен сбор и обработка теоретического и клинико-лабораторного материала и дано научное обоснование выводов.

Автор лично участвовала в ведении пациентов, получавших лечение в ГБУЗ «Краевой клинический противотуберкулезный диспансер» в г. Ставрополь и изучала отдаленные результаты лечения больных, находившихся на лечении в период с 2010 по 2016 годы.

Весь материал, представленный в диссертации, обработан и проанализирован автором лично. Диссертация и автореферат написаны автором лично.

Структура и объем работы

Содержание диссертации Е.С. Чумаковой соответствует поставленным задачам, имеет общепринятую структуру, изложена на 177 страницах, состоит из введения, аналитического обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, а также списка литературы, включающего 72 отечественных и 56 иностранных источников. Работа иллюстрирована 56 таблицами и 11 рисунками. Во введении обоснована актуальность данной темы, изложены цель, задачи и положения, выносимые на защиту. Цель и задачи исследования изложены корректно и ясно, дизайн не вызывает критических замечаний. Обзор литературы отражает современное состояние проблемы. Содержание диссертационной работы показывает, что задачи, поставленные во введении, успешно решены, цель исследования достигнута.

В главе 2 представлена подробная характеристика больных, включенных в исследование по клинико-рентгенологическим и лабораторным данным, также подробно описаны диагностические и лечебные методики.

Глава 3 посвящена изучению особенностей течения специфического процесса у 261 впервые выявленного больного туберкулезом легких с МЛУ возбудителя в Ставропольском крае. Установлено, что впервые выявленный

туберкулез легких с МЛУ возбудителя в Ставропольском крае чаще наблюдался у мужчин молодого и среднего возраста, чаще диагностировался инфильтративный и диссеминированный туберкулез легких. При этом специфический процесс характеризовался наличием бактериовыделения и распадом в легочной ткани размером до 2 см, наличием слабо и умеренно выраженной туберкулезной интоксикации.

Глава 4 посвящена изучению частоты и выраженности гепатотоксических и нефротоксический реакций, нарушений обмена электролитов, мочевой кислоты и нарушений функции щитовидной железы при лечении впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя. Важно, что проведен ежемесячный мониторинг побочных 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. На основании этого установлена большая частота и выраженность побочных реакций у больных, которые находились вначале на 1, а затем 4 режиме химиотерапии.

Глава 5 посвящена изучению эффективность комплексного лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя, а также влиянию гепатотоксических реакций на эффективность лечения этой категории пациентов. Достоверно показано, что отмена ХТ из-за развития тяжелых гепатотоксических реакций отчетливо влияла на эффективность лечения пациентов по прекращению бактериовыделения. Кроме того, при исходном назначении 4 режима ХТ частота прекращения бактериовыделения, а также закрытие полостей распада через 3 и 6 месяцев лечения достоверно превышали аналогичные показатели у больных исходно леченных по 1, с последующей коррекцией ХТ.

На основании полученных результатов исследования был составлен алгоритм диагностики и коррекции побочных реакций на противотуберкулезные препараты при лечении пациентов впервые выявленным туберкулезом легких с МЛУ возбудителя.

В заключении нашли отражение все разделы научного исследования.

Обсуждение результатов проведено корректно, логично. Выводы соответствуют цели, задачам и логично вытекают из представленных данных, они убедительно обоснованы проведенными исследованиями, подвергнуты логическому анализу, их достоверность не вызывают сомнений. Материалы диссертации обсуждены на зарубежных и российских научных конференциях. По материалам диссертации опубликовано 18 печатных работ, в том числе 3 в научных журналах и изданиях, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки РФ для

опубликования основных научных результатов диссертаций. Принципиальных замечаний по диссертации Е.С. Чумаковой нет. Автореферат соответствует тексту диссертации, отражает основные положения диссертационной работы, соответствует требованиям ВАК РФ.

Работа написана хорошим языком, иллюстрирована яркими клиническими примерами, принципиальных замечаний по работе нет, но есть пожелания:

вопросы диагностики побочных реакций на противотуберкулезные препараты, алгоритм их выявления и коррекции у больных с МЛУ МБТ должны быть освещены в отдельной монографии или пособии для врачей;

необходимо изучать проблему предупреждения и коррекции побочных реакций у больных с МЛУ МБТ с учетом формирования режимов химиотерапии.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты выполненной работы актуальны, обладают научной и практической новизной. Необходимо внедрение полученных знаний в практическое здравоохранение. Представляется целесообразным использование полученных данных в практической деятельности медицинских организаций по профилю «фтизиатрия» в рамках формирования подходов к диагностике и коррекции побочных реакций на противотуберкулезные препараты при лечении впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя. Разработанный алгоритм диагностики и коррекции побочных реакций позволит повысить эффективность лечения данной категории больных.

Полученные знания целесообразно включить в учебные программы дипломной и последипломной подготовки врачей фтизиатров в рамках цикла «Фтизиатрия».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Чумаковой Елены Сергеевны на тему: «Влияние побочных реакций противотуберкулезных препаратов на эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 - фтизиатрия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена важная научно-практическая

задача повышения эффективности лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя путем разработки алгоритма диагностики и коррекции побочных реакций на противотуберкулезные препараты.

По актуальности, научной новизне, объему исследования, значению для теоретической и практической фтизиатрии представленная диссертация полностью соответствует пункту 9, 10 постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. №842 "О порядке присуждения ученых степеней" (с изменениями от 21.04.2016 №335), а автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата 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,
доктор медицинских наук, профессор, главный
внештатный фтизиатр ЮФО *Шовкун* Шовкун Людмила Анатольевна

Подпись профессора Шовкун Л.А. *запечатло*
ученый секретарь ученого совета ФГБОУ ВО РостГМУ
доктор медицинских наук, доцент



Сапронова Н.Г.

Адрес: 344022 г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29
Телефон: 8(863)-263-44-07
Электронный адрес: lshovkun@mail.ru