

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента Татьяны Владимировны Мякишевой на диссертацию Алёшиной Светланы Васильевны на тему: «Нежелательные побочные реакции на противотуберкулезные препараты при лечении туберкулеза легких у больных сахарным диабетом», представленную к официальной защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.26. Фтизиатрия.

Актуальность. Одной из проблем, стоящих перед современной фтизиатрией, является лечение туберкулеза легких у пациентов с сахарным диабетом. Это обусловлено, с одной стороны, высокой частотой встречаемости сахарного диабета (СД), и отнесением данных пациентов к группе риска по туберкулезу. С другой стороны, лечение туберкулеза в данной категории пациентов имеет низкую эффективность.

В настоящее время несмотря на стабилизацию, ситуация по туберкулезу в мире и в Российской Федерации (РФ) остается напряженной в виду высокой доли больных туберкулезом, выделяющих *M. tuberculosis* (МБТ) со множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ).

Одним из важных факторов, снижающих эффективность химиотерапии туберкулеза, являются нежелательные побочные реакции (НПР) на противотуберкулезные препараты (ПТП). Известно, что больные туберкулезом легких длительное время принимают несколько противотуберкулезных препаратов, каждый из которых обладает токсическим и сенсibiliзирующим эффектом. В результате эти эффекты могут суммироваться. При туберкулезе легких, сочетанным с сахарным диабетом, массивную лекарственную нагрузку получает пациент, исходно имеющий скомпрометированное состояние здоровья (нарушение обменных процессов, дисфункция иммунной системы, осложнения сахарного диабета и др.). Все это может способствовать увеличению ожидаемой частоты НПР на ПТП у этой категории пациентов.

Диссертационная работа Алёшиной Светланы Васильевны посвящена изучению частоты и видов осложнений СД, нежелательных побочных реакций на ПТП в процессе лечения больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом и разработке подходов к созданию наиболее оптимальных режимов химиотерапии для этой категории пациентов, что делает работу современной и актуальной.

Целью исследования явилась разработка научно-обоснованных подходов к ведению больных туберкулезом, сочетанным с сахарным диабетом, путем изучения осложнений сахарного диабета и нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Работа выполнена на высоком методическом уровне, что обеспечивает достаточную степень достоверности полученных результатов. Для осуществления поставленной цели автором сформулированы 6 задач. Исследование состояло из 4 этапов. На первом этапе изучены особенности течения впервые выявленного и ранее леченного туберкулеза легких у больных с сахарным диабетом и без. На втором этапе осуществлена оценка осложнений сахарного диабета и динамики изменения маркеров углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом первого и второго типа. На третьем этапе изучены НПР на ПТП. На заключительном этапе проведена оценка эффективности лечения и разработаны подходы к повышению эффективности и безопасности терапии туберкулеза легких у больных сахарным диабетом.

Положения, выносимые на защиту, обоснованы. Выводы и практические рекомендации логически взаимосвязаны, аргументированы и соответствуют цели и задачам исследования. Основные результаты исследования опубликованы в ВАК рецензируемых изданиях и апробированы на конференциях.

Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций. Достоверность полученных результатов определяется достаточным объемом

выборки (441 больной) и корректным применением современного комплекса наукоемких методов исследования: клинического, аналитического и статистического. Проверку гипотезы о равенстве средне выборочных величин при их нормальном распределении проводили, используя t-критерий Стьюдента или Манна - Уитни для количественных данных с распределением отличным от нормального. При сравнении качественных (категориальных) переменных в группах использовали χ^2 Пирсона. При наличии наблюдаемых частот ≤ 10 рассчитывали χ^2 с поправкой Йейтса, если наблюдаемых частот было менее 5 – точный тест Фишера. Для описания в численном выражении того, насколько отсутствие или наличие определённого исхода связано с присутствием или отсутствием определённого фактора рассчитывался показатель отношения шансов – ОШ с доверительным интервалом, представленный в виде ОШ и ДИ 95%. Статистическую значимость демонстрировало значение вероятности $p < 0,05$.

Иллюстративный материал содержит 47 таблиц и 13 рисунков, отражающих полученные результаты.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации, заключается в том, что впервые в сравнительном аспекте изучены особенности клинического течения впервые выявленного и ранее леченного туберкулеза легких; частота и характер осложнений сахарного диабета; динамика маркеров нарушений углеводного обмена у больных туберкулезом легких; частота и характер нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты у больных туберкулезом легких с сочетанным сахарным диабетом в сравнении с больными без сахарного диабета.

Впервые проведено изучение в сравнительном аспекте частоты и выраженности гиперурикемии у больных туберкулезом легких, сочетанным с сахарным диабетом и без сахарного диабета.

Впервые предложен научно-обоснованный подход к выбору оптимальных режимов химиотерапии для лечения больных туберкулезом легких, сочетанным с СД.

Значимость для науки и практики, полученных автором диссертации результатов. Значимость полученных Алёшиной Светланой Васильевной результатов заключается в установлении в группе больных туберкулезом легких, сочетанным с СД, наиболее частых осложнений (энцефалопатия, полинейропатия и макроангиопатия), а также нежелательных побочных реакции на противотуберкулезные препараты (преимущественно гепатотоксические и аллергические) и разработке научно-обоснованных подходов к ведению больных данной категории.

Было установлено, что у данной категории больных в процессе лечения достоверно чаще наблюдались нежелательные побочные реакции на аминогликозиды, пиразинамид, циклосерин и протионамид, требовалась отмена аминогликозидов, циклосерина и капреомицин, а отмена этамбутола и теризидона наблюдалось только у больных туберкулезом легких, сочетанного с сахарным диабетом.

Результаты диссертационного исследования апробированы и внедрены в научную и практическую деятельность отдела фтизиатрии, лаборатории биохимии ФГБНУ «ЦНИИТ», а также используются в учебном процессе в отделе подготовки кадров высшей квалификации, последипломного образования и телемедицины ФГБНУ «ЦНИИТ» для подготовки ординаторов и на курсах повышения квалификации врачей-фтизиатров.

Оценка содержания диссертации.

Диссертационная работа построена по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы, главы материалы и методы исследования, 3 глав с результатами собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Всего 142 страницы текста.

Библиографический указатель включает 134 источника, из них 79 иностранных. Автор в обзоре представил эпидемиологическую ситуацию по

туберкулезу и сахарному диабету в РФ, взаимовлияние этих двух заболеваний, показал, что НПР, возникающие в процессе химиотерапии туберкулеза, снижают эффективность лечения.

Однако детальное изучение частоты и характера осложнений и НПР на ПТП у больных туберкулезом с сопутствующим СД, позволяющее разработать новые подходы к химиотерапии этой категории пациентов, не представлены.

Во 2-й главе представлен дизайн исследования, методология формирования когорты, критерии включения и исключения из исследования. Для всех групп сравнения представлена клиническая характеристика. Методы исследования изложены объемно и доступно.

Глава 3 диссертации, отражающая результаты собственных наблюдений автора, посвящена исследованию особенностей течения впервые выявленного и ранее леченного туберкулеза у больных сахарным диабетом и без сахарного диабета. Установлено, что у больных впервые выявленным туберкулезом легких, сочетанным с СД и без СД, чаще выявлялся инфильтративный туберкулез (соответственно 56,8% и 53,3%; $p > 0,05$). Туберкулемы наблюдались чаще (соответственно 22,1% и 8,7%; $p < 0,01$), а диссеминированный туберкулез реже (соответственно 3,2% и 13,1%; $p < 0,02$) у больных туберкулезом, сочетанным с СД, по сравнению с больными без СД. Полости распада в легочной ткани (соответственно в 77,9% и 53,2%; $p < 0,01$), бактериовыделение (соответственно 77,8% и 53,3%; $p < 0,01$) и МЛУ МБТ (соответственно 56,3% и 26,5%; $p < 0,02$) значительно чаще наблюдались в группе пациентов с сочетанным СД.

У больных ранее леченным туберкулезом легких, сочетанным с СД и без СД, чаще диагностировали фиброзно-кавернозный туберкулез (соответственно 37,1% и 45,5%; $p > 0,05$). Туберкулемы чаще выявлялись у больных с СД (соответственно 26,4% и 8,9%; $p < 0,01$). Бактериовыделение чаще наблюдалось в группе больных с СД (соответственно 78,6% и 57,0%; $p < 0,01$). По частоте встречаемости полостей распада в легочной ткани (соответственно 78,6% и 84,6%; $p > 0,05$) и по частоте МЛУ МБТ

(соответственно 59,3% и 53,8%; $p > 0,05$) сравниваемые группы значимо не различались.

В 4 главе диссертации автор анализирует осложнения сахарного диабета и динамику маркеров нарушения углеводного обмена у больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом. Полученные данные свидетельствуют о том, что осложнения сахарного диабета отмечались у подавляющего большинства больных туберкулезом, сочетанным с СД. Наиболее часто наблюдались энцефалопатия, полинейропатия и макроангиопатии. Осложнения СД у больных туберкулезом легких, сочетанным с СД 1 типа (СД1) и СД 2 типа (СД2) выявлялись с одинаковой частотой. Вместе с тем, анализ видов осложнений СД показал, что диабетическая макроангиопатия чаще выявлялась у больных с СД 1, а диабетическая нефропатия у пациентов с СД 2. Автор показал, что с увеличением возраста больных и с увеличением длительности сахарного диабета повышается частота встречаемости осложнений сахарного диабета.

Анализ динамических изменений маркеров нарушений углеводного обмена показал, что у больных с сочетанной патологией эффективность специфической ХТ и состояние углеводного обмена взаимосвязаны. В условиях эффективного лечения показатели углеводного обмена обнаруживали тенденцию к постепенному улучшению, при неэффективном лечении отмечалось нарастание проявлений нарушения углеводного обмена.

В 5 главе диссертации автор показал, что нежелательные побочные реакции на ПТП в группе больных туберкулезом легких, сочетанным СД, наблюдались чаще по сравнению с больными туберкулезом без СД, при этом шанс развития НПР на ПТП с СД, был в 4 раза выше.

Сравнительный анализ показал, что значимо чаще наблюдались гепатотоксические и аллергические реакции, НПР среди отдельных ПТП чаще регистрировались на аминогликозиды, пипразинамид, циклосерин и протионамид в группе больных туберкулезом легких, сочетанным с СД. НПР

на моксифлоксацин и теризидон выявлялись только при туберкулезе легких, сочетанном с СД.

Полная отмена ПТП и замена на другой в процессе лечения чаще требовалась в группе больных туберкулезом легких, сочетанным с сахарным диабетом, причем шанс отмены был в 2,4 раза выше по сравнению с больными без СД. Детальный анализ показал, что значимо чаще приходилось отменять аминогликозиды, циклосерин и капреомицин. Отмена этамбутола, теризидона и бедаквилина наблюдалась только у больных туберкулезом легких, сочетанным с сахарным диабетом. У $\frac{1}{4}$ больных с сахарным диабетом с побочными реакциями на протионамид, имелось жизнеугрожающее гипогликемическое состояние в ночное время, что потребовало полной отмены препарата. Надо отметить, что этамбутол был отменен всем пациентам, имеющим диабетическую ретинопатию.

Анализ эффективности лечения туберкулеза легких среди пациентов с сопутствующим СД в зависимости от наличия и отсутствия НПР на ПТП показал, что сравниваемые группы больных как по показателю прекращения бактериовыделения, так и по закрытию полостей распада в легких значимо не различались. Таким образом, благодаря проведению комплексного лечения больных туберкулезом легких, сочетанным с СД, на основании индивидуализированного подхода эффективность лечения больных с НПР на ПТП сопоставима с эффективностью лечения больных без НПР.

В обсуждении результатов нашли отражение все разделы диссертационного исследования, объединены наиболее важные данные, полученные автором в процессе научной работы. В современных условиях очевидна необходимость углубления знаний об особенностях течения туберкулеза легких и СД, их взаимном влиянии друг на друга, частоте встречаемости и видах осложнений СД, повышения эффективности лечения сочетанной патологии.

Попытка автора внести новые данные в вопросы фтизиатрии о нежелательных побочных реакциях на ПТПП и их коррекции в группе больных туберкулезом легких, сочетанным с СД, удалась.

Выводы и практические рекомендации соответствуют цели, задачам и вытекают из данных, полученных в результате научного исследования. Практические рекомендации сформулированы согласно полученным результатам, они апробированы и могут быть широко использованы в практической работе.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы. Результаты исследования могут использоваться в учреждениях противотуберкулезной службы в процессе лечения больных туберкулезом с сочетанным СД. Необходимо контролировать нарушение углеводного обмена путем определения уровня гликированного гемоглобина, исключить из плана химиотерапии у больных туберкулезом легких, сочетанным с СД, препараты часто вызывающие неустраняемые нежелательные побочные реакции (аминогликозиды и капреомицин, протионамид, пипразинамид), при ретинопатии (даже начальной) - этамбутол, при энцефалопатии – циклосерин заменить на теризидон. Оптимальным режимом химиотерапии лекарственно - чувствительного туберкулеза для больных СД при наличии ретинопатии можно считать режим, состоящий из H- R- Lfx- Tzd, МЛУ туберкулеза для больных СД можно считать режим, состоящий из Bq – Lzd- Lfx|Mfx- Tzd. Полученные автором данные могут использоваться в учебном процессе в отделе подготовки кадров высшей квалификации, последипломного образования и телемедицины ФГБНУ «ЦНИИТ» для подготовки ординаторов и на курсах повышения квалификации врачей-фтизиатров.

Личный вклад автора заключается в планировании, организации и проведении исследования, формулировании цели и реализации задач, определении методов исследований (в том числе и статистической обработки). Автором лично проведен сбор исследовательского клинического и

лабораторного материала, дано научное обоснование. Диссертация и автореферат написаны автором лично.

Материалы диссертации достаточно широко апробированы, представлены на научных конференциях как российского, так и международного уровня. По материалам диссертации опубликовано 15 работы, в том числе 9 в научных журналах и изданиях, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией Министерства образования и науки РФ.

Автореферат диссертационной работы соответствует всем требованиям к его оформлению, а также содержанию и выводам диссертации.

Диссертационная работа проводилась в рамках научно-исследовательской работы отдела фтизиатрии «Современные подходы к диагностике, эпидемиологии и лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза органов дыхания, в том числе при его сочетании с ВИЧ-инфекцией и сахарным диабетом» (уникальный номер 0515-2015-0020).

Работа выполнена на высоком современном научном и методическом уровне. Принципиальных замечаний по диссертационной работе Алёшиной Светланы Васильевны нет.

Заключение.

Диссертация Алёшиной Светланы Васильевны на тему: «Нежелательные побочные реакции на противотуберкулезные препараты при лечении туберкулеза легких у больных сахарным диабетом», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной, актуальной научной задачи фтизиатрии по формированию индивидуализированного подхода к ведению больных туберкулезом легких, сочетанным с СД, на основе изучения осложнений сахарного диабета, мониторинга и своевременной коррекции

