

у«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ

им. В.И. Разумовского Минздрава России

_____ А.С. Федонников
« 6 » _____ 2023

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической ценности диссертации Родиной Ольги Викторовны «Нежелательные реакции при лечении больных туберкулезом органов дыхания по режимам с включением новых противотуберкулезных препаратов», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.26. – фтизиатрия.

Актуальность исследования

Диссертационное исследование Родиной О.В. выполнено на актуальную тему, так как направлено на повышение качества оказания медицинской помощи больным туберкулезом (ТБ), включая больных с множественной (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) возбудителя, пациентов с коморбидной патологией, лечение которых затруднено в виду плохой переносимости препаратов. МЛУ-ТБ является важнейшей проблемой современной фтизиатрии, вышедшей в настоящее время на одно из первых мест. Туберкулез с МЛУ возбудителя отличается тяжелым течением, недостаточной эффективностью проводимой терапии и высокой летальностью. Повышение результативности лечения лекарственно-устойчивых форм туберкулеза достигается за счет введения в режимы химиотерапии новых резервных лекарственных противотуберкулезных препаратов, в том числе (линезолина и бедаквилина). Переносимость противотуберкулезной терапии является одним из значимых факторов, влияющих на общий исход лечения, и, как следствие, на уменьшение резервуара туберкулезной инфекции. В настоящее время отсутствует достоверная и подробная статистика развития

нежелательных реакций на новые противотуберкулезные препараты. Нет индивидуализированного подхода к предупреждению, купированию и уменьшению негативных последствий побочных реакций при проведении комплексной противотуберкулезной терапии с включением в схемы лечения линезолида и бедаквилина. Изучение частоты, тяжести, спектра нежелательных явлений при разных режимах химиотерапии позволяет выявить индивидуализированные факторы риска побочных реакций и оценить возможности профилактики наиболее частых и значимых из них; сформировать научно-обоснованные подходы как к модернизации схем лечения, так и к оптимизации ведения пациентов с развившимися побочными реакциями на химиопрепараты.

Совершенствование методологии предупреждения и своевременной диагностики наиболее частых и значимых нежелательных реакций на новые противотуберкулезные препараты, формирование научно-обоснованных критериев подходов к оценке тяжести нежелательных явлений и показаний для отмены противотуберкулезных препаратов будет способствовать улучшению переносимости химиотерапии и в конечном итоге приведет к повышению эффективности лечения больных туберкулезом. Это и определяет актуальность диссертационного исследования.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Объективность и обоснованность научных положений и рекомендаций, сформулированных в диссертации определяется использованием правильных методических подходов к решению поставленных задач. Цель исследования сформулирована конкретно. Диссертационное исследование направлено на совершенствование подходов к диагностике, прогнозированию и купированию нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты у больных, получающих режимы химиотерапии с наличием в схемах лечения новых препаратов бедаквилина и линезолида. В ходе исследования

автором сформулированы 5 задач, включая выявление наиболее значимых факторов, влияющих на частоту возникновения нежелательных реакций, сравнительные исследования частоты и тяжести нежелательных реакций в группах пациентов с использованием в режимах химиотерапии бедаквилина и линезолида и без них, оценку влияния нежелательных реакций при назначении режимов с применением бедаквилина и линезолида на переносимость этиотропной терапии в целом, анализ спектра побочных реакций. Последовательное разрешение поставленных задач позволило автору сделать 7 выводов, которые отражают основные результаты диссертации. Так, было установлено, что наиболее важными факторами риска нежелательных реакций при наличии в схемах лечения линезолида и бедаквилина является полиморбидность, что увеличивает шансы развития нежелательных реакций в 4,85 раза. Кардиотоксическое действие бедаквилина достоверно повышается у лиц старше 60 лет, при наличии трех и более сопутствующих заболеваний, наличии ХОБЛ и включении в схемы лечения более двух препаратов с потенциальным влиянием на интервал QT. Существенных различий по частоте и тяжести нежелательных реакций в схемах лечения пациентов с включением линезолида и бедаквилина и без них не получено. Установлено, что частота нежелательных побочных реакций (НПР) зарегистрирована у 92,7% пациентов, получавших схемы химиотерапии без линезолида и бедаквилина, у 96,1% пациентов в комплексной терапии, которых использовался линезолид и у 87,5% больных, в схемы которого были включены и линезолид, и бедаквилин. Выявлены наиболее частые варианты НПР, которые существенно, не отличались в группах пациентов в лечении которых использовались препараты бедаквилин и линезолид по сравнению с пациентами без включения новых препаратов, что доказывает безопасность использования бедаквилина и линезолида в схемах лечения разных категорий больных туберкулезом. Приблизительно с равной частотой в этих группах регистрировались аллергические, гастроинтестинальные, нейротоксические реакции, артропатии, гиперурикемия. В ходе проведенного исследования автором был разработан

комплекс мероприятий, позволяющий купировать НПР в 100% случаев во всех группах наблюдения.

В соответствии с поставленной целью и задачами в рамках диссертационной работы было проведено открытое сравнительное нерандомизированное одноцентровое ретроспективно-проспективное когортное исследование, включающее 239 пациентов. Для решения задачи прогнозирования НПР при режимах химиотерапии, основанных на включении бедаквилина и линезолида, помимо основной группы пациентов (80 чел.) были дополнительно обследованы 54 пациента, получавших подобное лечение. В работе имеются критерии включения и исключения, выделены контрольные группы и группы сравнения. Исследование выполнено в ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» за многолетний период (2014-2021 г).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с применением пакета компьютерных программ IBM SPSS Statistics 23.0. Использованы методы параметрической и непараметрической статистики. Применяли методики: точный критерий Фишера, четырехпольные таблицы, χ^2 -критерий, многофакторное моделирование с использованием метода множественной логистической регрессии, 95%-ные доверительные интервалы частот (95%ДИ), отношения шансов (ОШ) и другие.

Таким образом, объем, современные методы исследования и статистической обработки результатов в полной степени достаточны для обоснования научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, которые отражают поставленные задачи, научно аргументированы, согласованы и логично следуют из полученных результатов.

Научная новизна и достоверность

Диссертационное исследование Родиной О.В. обладает научной новизной. Автором выявлены новые и ранее не изученные факторы повышенного риска развития нежелательных побочных реакций

химиотерапии туберкулеза при использовании режимов лечения, основанных на линезолиде и бедаквилине. Выявлены наиболее часто встречающиеся варианты нежелательных побочных реакций при использовании этих препаратов. В сравнительном аспекте доказана безопасность и хорошая переносимость использования бедаквилина и линезолида в комплексном лечении больных туберкулезом.

Результаты диссертационного наблюдения имеют высокую степень достоверности, что подтверждается полнотой и объемом проведенных исследований, а также применением современных методик обследования пациентов. В диссертационном исследовании Родиной О.В. наряду со стандартными методиками обследования больных туберкулезом при развитии нежелательных реакций использовался комплекс клинических, лабораторных (молекулярно-генетических, микробиологических, серологических, биохимических) и инструментальных методов (фибробронхоскопия, эзофагогастродуоденоскопия, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, оценка функции внешнего дыхания, электрокардиография, эхокардиография, компьютерная томография органов грудной клетки и другие), позволяющих диагностировать и проводить мониторинг нежелательных реакций, в соответствии с отечественными и международными стандартами. Объем проведенного исследования достаточен для кандидатской диссертации. Диссертация построена по традиционному плану: изложена на 213 страницах текста компьютерного набора и состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных наблюдений с изложением материалов и результатов проведенных исследований, практических рекомендаций, выводов, заключения, и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 18 таблицами, 50 рисунками, тремя клиническими примерами. Библиографический указатель содержит 55 отечественных и 102 иностранных источников. Материалы диссертации достаточно публиковались в открытой печати, докладывались более чем на 10 на съездах и конференциях Всероссийского и Международного уровня. По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе 6 статей в журналах,

входящих в перечень рецензируемых научных изданий при Минобрнауки России, 1 из которых в журнале из международной базы цитирования Scopus.

Значимость результатов для развития соответствующей отрасли науки

Проведенное исследование показало высокий удельный вес (92,1%) нежелательных реакций при проведении противотуберкулезной терапии, и определенную долю тяжелых нежелательных реакций независимо от режима лечения, что не может не влиять как на длительность лечения, так и на его эффективность. Поэтому поставленная и решенная автором задача совершенствования подходов к диагностике, прогнозированию и купированию нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты у больных, получающих режимы химиотерапии с наличием в схемах лечения новых препаратов бедаквила и линезолида является очень важной для практического здравоохранения.

Тщательное изучение воздействия химиопрепаратов на организм пациента, оценка анамнеза и клинико-лабораторных характеристик позволили автору выделить факторы риска наиболее частых нежелательных реакций до лечения и рассчитать дополнительно класс-специфические факторы риска при воздействии конкретных противотуберкулезных препаратов (линезолида и бедаквила). Так, например, факторами риска класс-специфичной для бедаквила кардиотоксической реакции (удлинения интервала QTc) являются: возраст старше 60 лет (ОШ 5,85), наличие трех и более сопутствующих заболеваний (ОШ 3,85), наличие хронической обструктивной болезни легких (ОШ 3,54) и включение в режим химиотерапии более двух препаратов с потенциальным влиянием на интервал QTc (ОШ 2,52). Основными факторами риска нейротоксических реакций являются любое заболевание нервной системы (ОШ 1,78), поликоморбидность (ОШ 1,66) отягощенный лекарственный анамнез (ОШ 1). При необходимости включения в схему лечения линезолида необходимо учитывать факторы риска класс-специфичных для линезолида нейротоксических реакций, а именно: любое

заболевание нервной системы, поликоморбидность (наличие 3 и более сопутствующих заболеваний), отягощенный лекарственный анамнез и наличие клинико-лабораторных признаков интоксикации.

Результаты диссертационного исследования позволили разработать и обосновать целый комплекс рекомендаций по предупреждению и лечению наиболее частых нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты. В частности, автором показано, что для надежного купирования НПР и продолжения адекватной химиотерапии необходимо расширение спектра диагностических и лечебных мероприятий в сравнении с российскими клиническими рекомендациями за счет назначения дополнительных обследований в процессе мониторинга НПР. По рекомендации автора частота лабораторных и инструментальных исследований должна определяться индивидуально в зависимости от клинической ситуации и до нормализации показателей (общий анализ крови для аллергических, миелотоксических НПР, биохимический анализ крови для гиперурикемии, гепатотоксических НПР, общий анализ мочи и биохимический анализ крови для нефротоксических НПР; ЭГДС для гастроинтестинальных НПР, аудиометрия для ототоксических НПР, ЭКГ для кардиотоксических НПР, а также консультации врачей-специалистов до полного регресса симптоматики с последующим контролем для нейротоксических, ото- и вестибулотоксических НПР.

Применение в практике результатов представленного исследования позволяет осуществить индивидуализированный подход при назначении специфической химиотерапии, улучшить ее переносимость, что, несомненно весьма значимо для практической фтизиатрии.

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу клиник и филиалов ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», используются в материалах лекционного курса и практических занятий со слушателями, проходящими обучение на кафедре фтизиатрии ФГБОУ ДПО

«Российская медицинская академия непрерывного постдипломного образования» Минздрава России, а также при проведении школ московских фтизиатров.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

Предложенные автором рекомендации по персонифицированному подходу к предупреждению, профилактике и терапии нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты у больных туберкулезом могут быть применены при организации и планировании комплексного лечения пациентов российских противотуберкулезных учреждений и при формировании целевых программ туберкулеза на уровне субъектов РФ.

Результаты данного диссертационного исследования имеют не только практическое, но и теоретическое значение. Они могут быть использованы в процессе преподавания фтизиатрии при изучении вопросов химиотерапии больных туберкулезом. Нарботки диссертационного исследования могут быть представлены в лекционном материале и в ходе проведения практических и семинарских занятий в учреждениях высшего профессионального медицинского образования.

Заключение.

Диссертационное исследование Родиной О.В. «Нежелательные реакции при лечении больных туберкулезом органов дыхания по режимам с включением новых противотуберкулезных препаратов», представленное на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение важной и актуальной научной задачи- совершенствование подходов к диагностике, прогнозированию и купированию нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты у больных, получающих режимы химиотерапии с наличием в схемах лечения новых препаратов бедаквилаина и линезолида, имеющее существенное значение для фтизиатрии.

По актуальности, научной новизне, практической значимости, объему клинических исследований, научно-методическому уровню, структуре и объему диссертация Родиной О.В. соответствует п. 9, 10 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, с изменениями в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335, от 20.03.2021 г. № 426, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Родина О.В. заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.26. фтизиатрия.

Диссертация и отзыв на нее обсуждены на заседании кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского МЗ России (протокол № 6 от «02» октября 2023 года).

Заведующий кафедрой фтизиатрии
ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского
Минздрава России доктор медицинских наук
(научная специальность 14.01.16 - Фтизиатрия), профессор,
Почетный работник высшего профессионального образования РФ,
Заслуженный врач РФ

Морозова Татьяна Ивановна

Профессор кафедры фтизиатрии
ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России,
доктор медицинских наук
(научная специальность 14.00.26 – Фтизиатрия,
14.00.36 – Аллергология и иммунология), доцент

Салина Татьяна Юрьевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Адрес: 410012, Приволжский федеральный округ, Саратовская область, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112. Тел +7(8452)27-33-70, +7(8452)49-33-03. E-mail: meduniv@sgmu.ru.
Адрес официального сайта организации: <https://sgmu.ru>

Подписи д.м.н., профессора Морозовой Т.И. и д.м.н. Салиной Т.Ю. заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ
им. В.И. Разумовского Минздрава России
д.м.н., доцент



Липагова Татьяна Евгеньевна