

«УТВЕРЖДАЮ»

Профессор по научной работе

ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ

им. В.И. Разумовского Минздрава России

А.С. Федонников

2018



## ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической ценности 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.

### Актуальность исследования

Диссертационное исследование Ивановой Д.А. выполнено на актуальную тему, так как посвящено совершенствованию принципов профилактики, ранней диагностики и коррекции нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты у впервые выявленных пациентов с туберкулезом органов дыхания. Переносимость противотуберкулезной терапии является одним из важных факторов, влияющих на общий исход лечения, и, как следствие, на уменьшение резервуара туберкулезной инфекции. Показатели эффективности терапии больных туберкулезом остаются недостаточными в настоящее время. Так, в 2017 году в Российской Федерации прекращение бактериовыделения было достигнуто у 70,7% пациентов, закрытие полостей распада – у 62,9% больных, что требует разработки новых научно-обоснованных подходов в решении этой проблемы.

В настоящее время отсутствует достоверная и подробная статистика развития нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты. Нет индивидуализированного подхода к предупреждению, купированию и

уменьшению негативных последствий побочных реакций при проведении противотуберкулезной терапии.

Выявление 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 схемы лабораторного мониторинга, так и к оптимизации ведения пациентов с развивающимися побочными реакциями на химиопрепараты.

Совершенствование методологии предупреждения и своевременной диагностики наиболее частых и значимых нежелательных реакций на 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 методических подходов к решению поставленных задач. Автором определены 7 задач, включая изучение частоты, спектра и тяжести нежелательных реакций на фоне различных режимов химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания; выделение факторов риска и оценку возможности профилактики наиболее частых и значимых нежелательных явлений при проведении противотуберкулезной терапии; разработку критериев выделения групп риска лекарственного

поражения печени с формированием дифференцированной схемы профилактики; модернизацию схемы лабораторного мониторинга наиболее частых и значимых нежелательных явлений; разработку научно-обоснованных подходов к оценке тяжести нежелательных реакций и показаний для отмены противотуберкулезных препаратов; оценку эффективности и безопасности различных схем коррекции лекарственного поражения печени; разработку алгоритмов ведения пациентов при развитии наиболее частых и клинически значимых нежелательных реакций.

Последовательное разрешение поставленных задач позволило автору сделать 13 выводов, которые отражают основные результаты диссертации.

В соответствии с поставленной целью и задачами исследования в рамках единой диссертационной работы было проведено три самостоятельных клинических исследования: основное - проспективное продольное исследование и два дополнительных - проспективное когортное исследование, ретроспективное когортное исследование с контролем. В общей сложности в исследование было включено 512 больных с впервые выявленным туберкулезом. Исследования проводились с применением современных лабораторных и инструментальных исследований, позволяющих диагностировать и проводить мониторинг нежелательных реакций, и соответствовали отечественным и международным стандартам.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с применением пакета компьютерных программ. Применялись различные методики статистического анализа, включая дескриптивный, различные методы сравнительного анализа, метод логистической регрессии, анализ времени наступления исхода в определенный период времени.

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.

### **Достоверность и новизна**

Диссертационное исследование Ивановой Д.А. обладает научной новизной. Автором определена частота нежелательных реакций при химиотерапии впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания, которая при использовании препаратов первого ряда составила 89,6%, а при применении резервного ряда химиопрепаратов возросла до 96,0%. Выделены преобладающие по частоте реакции в общем спектре нежелательных явлений: гепатотоксические реакции (61,6%), гиперурикемия (60,6%), аллергические (50,6%) и гастроинтестинальные реакции (32,9%).

Впервые выделены факторы риска наиболее частых нежелательных реакций до начала лечения и на фоне назначения противотуберкулезных препаратов. Впервые сопоставлена эффективность оценки риска лекарственного поражения печени с помощью клинических и фармакогенетических данных. Впервые доказана эффективность длительного превентивного приема силимарина у лиц с факторами риска лекарственного поражения печени.

Автором впервые доказана необходимость изменения схемы лабораторного исследования больных туберкулезом в интенсивную fazu лечения:

- биохимического мониторинга печеночных проб с целью ранней диагностики нежелательных реакций на химиопрепараты (через 1-2 недели от начала терапии в зависимости от степени риска);
- двукратного контроля сывороточной концентрации мочевой кислоты у пациентов, получающих пиразинамид, в течение первого месяца лечения в группе риска;

- внепланового лабораторного контроля при диагностике нефротоксических и гематологических нежелательных реакций.

Полученные результаты исследования позволили автору научно обосновать оптимальную тактику ведения пациентов с наиболее частыми нежелательными реакциями – гиперурикемии и лекарственного поражения печени; а также определить показания к отмене химиопрепаратов – «виновников».

Результаты диссертационного наблюдения имеют высокую степень достоверности, что подтверждается полнотой и объемом проведенных исследований, а также применением современных методик обследования пациентов. Наряду со стандартными способами обследования больных туберкулезом при развитии нежелательных реакций проведено дополнительное и внеочередное биохимическое исследование крови, выявление маркеров вирусных гепатитов, а также определение содержания специфических аутоантител к растворимому антигену печени, микросомам печени и почек, белкам гладкомышечной ткани, митохондриальному антигену M2 и другим – при лекарственно поражении печени; маркеров некроза миокарда (миоглобин, МВ-фракция креатинкиназы, тропонин I в крови), уровня D-димера крови, уровня мозгового натрийуретического пептида – при кардиотоксических реакциях; дополнительное инструментальное обследование по назначениям профильных специалистов (рентгенография суставов, электроэнцефалография, электронейромиография, компьютерная или магнитно-резонансная томография головного мозга, эхокардиография, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, аудиометрия и прочее). Для решения одной из задач 49 пациентам проведено фармакогенетическое тестирование с использованием тест-системы «ПФ-БИОЧИП», «БИОЧИП-ИМБ» (Россия).

Объем выполненного исследования достаточен для докторской диссертации. Диссертация построена по традиционному плану: изложена на 335 страницах текста компьютерного набора и состоит из 5 глав собственных

исследований с изложением материалов и результатов проведенных исследований, практических рекомендаций, выводов, заключения и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 33 таблицами и 51 рисунком. Библиографический указатель содержит 130 отечественных и 332 иностранных источников. Материалы диссертации достаточно публиковались в открытой печати, докладывались на съездах и конференциях Международного и Всероссийского уровня. По теме диссертации опубликовано 50 научных работ, в том числе 13 статей в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий при Минобрнауки России, 2 методические рекомендации для практического здравоохранения.

### **Значимость результатов для развития соответствующей отрасли науки**

Проведенное исследование показало высокий удельный вес (93,3%) нежелательных реакций при проведении противотуберкулезной терапии, и значительную долю тяжелых нежелательных реакций (54,3%) независимо от режима лечения, что не может не влиять как на длительность лечения, так и на его эффективность. Поэтому поставленная и решенная автором проблема совершенствования профилактики, своевременной диагностики, купирования нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты и улучшения переносимости противотуберкулезной терапии 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 дополнительные факторы риска при воздействии конкретных противотуберкулезных препаратов, назначение которых в группе риска значительно увеличивает шанс развития нежелательных явлений. Так, факторами риска лекарственного поражения

печени служат лекарственная аллергия в анамнезе (ОШ 16,3), дефицит питания (ОШ 4,41), женский пол (ОШ 2,92), отсутствие активного табакокурения (ОШ 7,72). Общепринято, что курение является фактором риска развития ХОБЛ, туберкулеза легких и отрицательно влияет на эффективность лечения. Полученные данные о том, что, напротив, отсутствие курения является фактором риска лекарственного поражения печени требуют последующего изучения и объяснения. Независимыми факторами риска гиперурикемии является уровень креатинина крови до лечения более 80 мкмоль/л (ОШ 1,99), прием пиразинамида (ОШ 6,28), фторхинолонов (ОШ 1,97), ретинола (ОШ 1,83); гастроинтестинальных реакций – женский пол (ОШ 2,14), сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта (ОШ 1,73), прием протионамида (ОШ 1,84), ПАСК (ОШ 2,94), препаратов, блокирующих желудочную секрецию (ОШ 2,17). Факторами риска аллергических реакций являются эозинофилия крови более 300 клеток/мкл до лечения (ОШ 3,51), грибковая ко-инфекция (ОШ 2,09), отягощенный аллергический анамнез (ОШ 1,90), назначение у данных пациентов аминогликозидов или капреомицина (ОШ 2,34), а сочетание данных факторов приводит к существенному возрастанию частоты аллергических реакций от 51,0% при одном факторе риска до 70,0% при трех факторах.

Причем было получено, что в первые 2 недели интенсивной фазы противотуберкулезной терапии развивается до 40,9% всех эпизодов лекарственных гепатитов; пик случаев гиперурикемии приходится на первые 1,5 месяца приема пиразинамида, а в группе риска частота гиперурикемии нарастает также через 2 недели от начала лечения.

Результаты диссертационного исследования позволили разработать и обосновать целый комплекс рекомендаций по предупреждению и лечению наиболее частых нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты, включая модернизацию схемы лабораторного обследования пациентов в первый месяц лечения, алгоритмы профилактики, мониторинга и

ведения лекарственного поражения печени, алгоритм мониторинга и ведения гиперурикемии при лечении больных туберкулезом органов дыхания, конкретные рекомендации по ведению больных с высоким риском аллергических, гастроинтестинальных реакций. Разработаны критерии отмены противотуберкулезных препаратов в интенсивной фазе лечения – при развитии нежелательных реакций 3-4 степени токсичности, риске необратимого поражения органа и жизнеопасных осложнений. Определена оптимальная схема гепатотропной терапии с применением внутривенного введения адеметионина при лекарственном поражении печени средней степени тяжести, при которой эффективность снижения трансаминаз возрастает в 2,5 раза по сравнению с другими гепатопротекторами и контрольной группой.

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 исследования внедрены в практическую работу клиник и филиалов ГБУЗ «НПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», образовательный процесс на курсах повышения квалификации врачей по специальности фтизиатрия на кафедре фтизиатрии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ и в образовательный курс «Школы московского фтизиатра» в рамках непрерывного медицинского образования. Разработаны и внедрены в практику 3 алгоритма профилактики и ведения пациентов с наиболее частыми нежелательными явлениями: алгоритм профилактики и мониторинга лекарственного поражения печени при лечении туберкулеза; алгоритм мониторинга и ведения гиперурикемии при лечении больных туберкулезом органов дыхания, алгоритм ведения лекарственного поражения печени на фоне противотуберкулезной терапии. Изданы 2 методических рекомендаций для практического здравоохранения, результаты исследования учтены при создании национальных клинических рекомендаций по

фтизиатрии, что подтверждает значимость проведенного исследования для фтизиатрии.

### **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 с впервые выявленным 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. Наработки диссертационного исследования могут быть представлены в лекционном материале и в ходе проведения практических и семинарских занятий в учреждениях высшего профессионального медицинского образования.

В работе много научной новизны и практической значимости, которые не имеют подтверждения в виде рационализаторских предложений, полезных моделей, изобретений. Целесообразно данный пробел в дальнейшем устраниить.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Ивановой Д.А. на тему: «Нежелательные реакции при лечении впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания: профилактика, ранняя диагностика и купирование», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности:

14.01.16 – фтизиатрия является завершенной научной квалификационной работой, в которой в результате выполненных автором исследований содержится решение важной научно-практической проблемы – совершенствования профилактики, своевременной диагностики, купирования нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты, имеющей существенное значение для фтизиатрии.

По актуальности, научной новизне, практической значимости, объему клинических исследований, научно-методическому уровню, структуре и объему диссертация Ивановой Д.А. соответствует п. 9, 10 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия.

Диссертация и отзыв на нее обсуждены на заседании кафедры фтизиатрии ИДПО ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России (протокол № 7 от «11» мая 2018 г.).

Заведующая кафедрой фтизиатрии ИДПО  
ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ  
им. В.И. Разумовского Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор,  
Почетный работник высшего профессионального образования РФ,  
Заслуженный врач РФ

Морозова Татьяна Ивановна

410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112,  
телефон: (8452) 27-33-70,  
E-mail: meduniv@sgmu.ru

