

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России**

Место нахождения: 191036, Российской Федерации, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д.2-4

ИНН 781502288

телефон: (812)5792554

исходящий номер 01-16/29 от «23» 01 2018 года

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального государственного бюджетного
учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследова-
тельный институт фтизиопульмонологии» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор



П.К. Яблонский

«23» 01 2018 года

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертации Чумаковой Елены Сергеевны на тему
**«Влияние побочных реакций противотуберкулезных препаратов на эффективность
лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя»**,
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по
специальности 14.01.16 – фтизиатрия (медицинские науки)

Актуальность темы диссертационного исследования. Современная ситуация по туберкулезу характеризуется распространением устойчивых к противотуберкулезным препаратам штаммов МБТ. Особенно настораживает увеличение числа больных туберкулезом с МЛУ МБТ. Если в 2008 году в мире, по данным ВОЗ, было зарегистрировано 440 000 больных туберкулезом с МЛУ возбудителя, то в 2016 году их число выросло до 600 000 (490 больных с МЛУ возбудителя и 110 пациентов с устойчивостью МБТ к рифампицину). Согласно данным статистики, в Российской Федерации (РФ) доля МЛУ МБТ среди впервые выявленных больных туберкулезом легких, прошедших тест лекарственной чувствительности возбудителя, в 2016 году по

сравнению с 2008 годом увеличилась с 14,2% до 27,3%. В Ставропольском крае этот показатель в аналогичном периоде тоже значительно вырос с 3,6% до 23,3%.

Повышение эффективности лечения больных туберкулезом легких с МЛУ МБТ является актуальной и приоритетной задачей современной фтизиатрии. Одним из ведущих факторов, определяющим снижение эффективности лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя, является несвоевременное определение спектра лекарственной чувствительности (ЛЧ) МБТ. Другим важным фактором, препятствующим проведению полноценного лечения данной категории пациентов, являются неблагоприятные побочные реакции противотуберкулезных препаратов, применяемых в режимах химиотерапии туберкулеза со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя.

В литературе имеется информация о влиянии несвоевременного определения спектра ЛЧ МБТ на эффективность лечения впервые выявленных больных МЛУ туберкулезом легких. В то же время в литературе недостаточно отражены сведения по оценке эффективности лечения МЛУ туберкулеза в зависимости от негативных воздействий назначаемых комбинаций химиотерапевтических средств.

Таким образом, избранная тема диссертационной работы Чумаковой Галины Сергеевны, целью которой явилось повышение эффективности 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, представляется чрезвычайно актуальной и имеет особое теоретическое и практическое значение.

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

При подготовке и проведении диссертационного исследования соискателем использована стандартная методология, а также была обоснована актуальность избранной темы, определены цель и задачи работы.

Достоверность полученных в работе результатов подтверждена объемом клинико-лабораторных исследований у 261 пациента с туберкулезом легких со множественной лекарственной устойчивостью микобактерий, которые в последующем были распределены на две группы сравнения: первая группа - впервые выявленные больные с МЛУ МБТ ($n=164$), исходно получавшие лечение по четвертому режиму химиотерапии (ХТ), вторая группа - впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ

возбудителя, которых вначале лечили по первому режиму ХТ, а после получения результатов посева мокроты (спустя 2-3 месяца) – по 4 режиму ($n = 97$).

В соответствии с поставленными в исследовании задачами, наряду со стандартным комплексом обследования, применялись специальные методы исследования с последующей оценкой неблагоприятных побочных реакций с использованием международной пятибалльной шкалой «Общие терминологические критерии оценки нежелательных явлений» (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.4.0). Математическая обработка полученных данных выполнена с применением современных методов статистики.

Таким образом, достоверность и обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций бесспорна в связи с адекватностью выбора этапов исследования, достаточным количеством обследованных пациентов и строгим их отбором по критериям включения/исключения, корректностью выбора методов обработки и оценки полученных результатов, наличием большого количества иллюстративного материала и клинических примеров.

**Новизна исследования, полученных выводов и рекомендаций,
сформулированных в диссертации**

В работе впервые на статистически значимом материале представлена сравнительная характеристика частоты и выраженности гепатотоксических и нефротоксических реакций у впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя при лечении исходно по четвертому режиму химиотерапии и при первоначальном назначении первого режима с последующим переходом на четвертый режим химиотерапии - при получении данных о множественной лекарственной устойчивости МБТ. Соискателем определено влияние медикаментозных осложнений, возникающих в процессе лечения пациентов, на эффективность терапии, в том числе с учетом особенностей клинических проявлений МЛУ туберкулеза у впервые выявленных больных среди жителей Ставропольского края.

Автором получены новые данные о частоте и выраженности нарушений электролитного обмена у впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ МБТ на фоне химиотерапии по четвертому режиму с включением капреомицина в течение шести месяцев.

Также было проведено изучение биохимических показателей и выявлено повышение содержанию мочевой кислоты, гиперурикемии при назначении пиразинамида. Определена частота и выраженность нежелательных явлений и функции щитовидной железы по уровню тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (СвT4) и

трийодтиронина (СвТЗ), антител к тиреоглобулину (Ат-ТГ) и антител к тиреопероксидазе (Ат-ТПО) в сыворотке крови при лечении впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя на фоне приема этионамида/протионамида (Eto/Pto) и парааминосалициловой кислоты (PAS).

Полученные данные имеют несомненную научную новизну и практическую значимость, которые позволили сформировать большое число выводов и практических рекомендаций.

Значимость результатов для развития соответствующей отрасли науки

Результаты диссертационной работы имеют как теоретическую, так и практическую значимость. Теоретическая значимость заключается в раскрытии неблагоприятных побочных реакций на фоне терапии с применением противотуберкулезных препаратов первого и второго ряда и их влияния на эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя.

Основываясь на полученных результатах исследования, автором разработан и внедрен в практику научно обоснованный алгоритм диагностики и ранней коррекции нежелательных явлений на фоне четвертого режима терапии.

Результаты диссертационного исследования внедрены в практику 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.

Структура и содержание работы

Диссертация написана по традиционному плану, изложена на 177 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, результатов исследования, представленных в 3 главах, заключения, выводов, практические рекомендации и библиографического указателя литературы, включающего 128 научных работ, в том числе 72 отечественных и 56 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 57 таблицами и 11 рисунками, а также 4 клиническими примерами.

Во введении обоснована актуальность данной темы, изложены цели, задачи и положения, выносимые на защиту. Цель и задачи исследования изложены корректно и ясно, дизайн не вызывает существенных критических замечаний. Обзор литературы является развернутым и полностью отражает современное состояние проблемы.

Во второй главе автором представлена характеристика клинического материала с подробным описанием клинических форм туберкулеза легких, распространенности

специфического процесса, массивности бактериовыделения, выраженности клинической и респираторной симптоматики, особенностей лабораторных показателей.

В третьей главе проведен сравнительный анализ особенностей клинического течения процесса и эффективности лечения 261 впервые выявленного больного туберкулезом легких с МЛУ возбудителя, которые находились под наблюдением и лечением в ГБУЗ СК «Краевой клинический противотуберкулезный диспансер» и были распределены на две группы с учетом особенностей назначения четвёртого режима ХТ. Результаты проведенного исследования позволили получить данные об отсутствии достоверных различий между двумя группами пациентов, которым изначально назначали первый, а затем четвертый режим химиотерапии. Это дало возможность сравнивать эффективность лечения этих групп больных.

В четвертой главе автором представлены результаты исследования гепатотоксических и нефротоксических нежелательных явлений на фоне ПТП в группах сравнения с получением данных об изменении электролитного обмена, обмена мочевой кислоты и функции щитовидной железы при лечении впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя, получавших терапию по стандартному четвертому режиму ХТ до и в процессе лечения.

В пятой главе собственных исследований автором проведен анализ влияния нежелательных явлений на эффективность лечения больных туберкулезом с МЛУ МБТ на фоне применения стандартного четвертого режима ХТ.

Автором показано, что отмена ХТ из-за развития тяжелых гепатотоксических реакций отчетливо влияла на эффективность лечения пациентов по прекращению бактериовыделения. Вместе с тем, -убрать отмена ХТ не влияла на частоту закрытия полостей распада. Полученные данные позволили сделать вывод, что эффективность комплексного лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя зависит от двух факторов: 1) от правильного выбора режима ХТ, основанного на определении быстрыми методами диагностики лекарственной устойчивости возбудителя; 2) от своевременной диагностики и коррекции побочных реакций на противотуберкулезные препараты.

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

Диссертация изложена понятным языком и хорошо иллюстрирована. Научные положения и выводы диссертации соответствует цели и задачам исследования, вытекают из собственных результатов, логичны и обоснованы. На основе выполненного анализа и

осмыслиения полученных результатов автором сформулированы практические рекомендации. Автореферат работы имеет традиционную структуру и полностью соответствует содержанию диссертации.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на многочисленных зарубежных и российских научно-практических конференциях. Материалы диссертации представлены в 18 печатных работах, из них 3 статьи в рецензируемых научных изданиях, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки РФ.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе Е.С. Чумаковой нет.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

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.

Результаты диссертационного исследования Е.С. Чумаковой могут быть рекомендованы для включения в учебные программы по фтизиатрии и смежным специальностям (клинической фармакологии, инфекционным болезням, эпидемиологии, организации здравоохранения) для студентов и последипломного обучения врачей в образовательных учреждениях высшего образования.

Заключение

Диссертационная работа 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 наук по специальности 14.01.16 - фтизиатрия (медицинские науки), является самостоятельной завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, решена задача повышения эффективности лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя путем разработки алгоритма диагностики и коррекции побочных реакций на противотуберкулезные препараты, что имеет важное социально-

экономическое значение и вносит существенный вклад в развитие фтизиатрической науки.

По актуальности, объему выполненных исследований, новизне и научно-практической значимости представленная диссертация полностью соответствует пункту 9 и остальным пунктам раздела II «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (с изменениями от 21.04.2016 №335), утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, а автор Чумакова Е.С. заслуживает присуждения ученой степени кандидата наук по специальности 14.01.16 - фтизиатрия (медицинские науки).

Отзыв на диссертацию Чумаковой Елены Сергеевны на тему «Влияние побочных реакций противотуберкулезных препаратов на эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя», представленной на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 14.01.16 - фтизиатрия (медицинские науки) обсужден и утвержден на заседании Ученого совета Федерального государственного бюджетного учреждения "Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии" Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 7 от 12 декабря 2017 года.

Ведущий научный сотрудник
ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России
доктор медицинских наук



Старшинова А.А.

(Старшинова Анна Андреевна)

Подпись д.м.н. Старшиновой заверяю



Яблонский П.К

Почтовый адрес: 191036, Санкт-Петербург, Лиговский проспект, д.2-4,
тел. 8(812)5792554,
e-mail: spbniif_all@mail.ru