

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.264.01,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ЦЕНТРАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ТУБЕРКУЛЕЗА» ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЁНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
НАУК

Аттестационное дело №

Решение диссертационного совета

от 06.06.2023 г., протокол № 14

О присуждении Алёшиной Светлане Васильевне, гражданке Российской Федерации, учёной степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Нежелательные побочные реакции на противотуберкулёзные препараты при лечении туберкулёза лёгких у больных сахарным диабетом» по специальности 3.1.26. Фтизиатрия принята к защите 14.03.2023 г. (протокол заседания № 6) диссертационным советом 24.1.264.01, созданным на базе федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза», 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2, приказ Минобрнауки России от 03 июня 2021 г. N. 561/нк. Срок полномочий Совета установлен на период действия номенклатуры научных специальностей, утверждённой приказом Минобрнауки России от 24.02.2021 г. №118 (зарегистрирован Минюстом России 6 апреля 2021 г., регистрационный №62998).

Соискатель Алёшина Светлана Васильевна, 10.07.1981 года рождения, в 2004 г. окончила Луганский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Украины по направлению подготовки «Лечебное дело».

Работает врачом фтизиатром в государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы "Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения города Москвы".

Диссертация выполнена в отделе фтизиатрии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза».

Научный руководитель:

доктор медицинских наук Комиссарова Оксана Геннадьевна, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза», заместитель директора по научной и лечебной работе

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор Абдуллаев Ризван Юсиф оглы, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза», отдел патоморфологии, клеточной биологии и биохимии, заведующий.

Официальные оппоненты:

Мордык Анна Владимировна - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Омский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней, заведующая;

Мякишева Татьяна Владимировна - доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиопульмонологии, заведующая.

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация - федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ярославль, в своём положительном отзыве, подписанном Челноковой Ольгой Германовной, доктор медицинских наук, доцент, кафедра фтизиатрии, заведующая, указала, что тема диссертационной работы актуальна. Научная новизна не вызывает сомнения. Автором удалось по-новому посмотреть на проблему «туберкулез и сахарный диабет». Впервые в сравнительном аспекте изучены особенности клинического течения впервые выявленного и ранее леченного туберкулеза легких у больных с сопутствующим сахарным диабетом и без сахарного диабета: установлено частое формирование туберкулем, распад легочной ткани и бактериовыделение с МЛУ МБТ. У подавляющего большинства больных с сахарным диабетом, чаще наблюдаются осложнения сахарного диабета в виде энцефалопатий, полинейропатии и микроангиопатии. Впервые показано, что неэффективное лечение туберкулеза коррелировало с ухудшением течения диабета.

Впервые изучены в динамике маркеры нарушений углеводного обмена у больных туберкулезом легких, сочетанным с сахарным диабетом, в течение 6 мес. противотуберкулезной терапии. Впервые изучены частота и характер нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты, а также выделены конкретные препараты виновники, на которые наблюдались чаще неустраняемые нежелательные побочные реакции – аминогликозиды, пиперазинид, протионамид, циклосерин. Впервые предложен научно-обоснованный подход к выбору оптимальных режимов химиотерапии для лечения больных туберкулезом легких, сочетанным с сахарным диабетом с исключением препаратов, наиболее часто вызывающих нежелательные побочные реакции, что позволяет

повысить эффективность лечения туберкулеза у больных сахарным диабетом.

Значимость результатов диссертационного исследования для развития соответствующей отрасли науки:

Диссертационное исследование Алёшиной С.В. имеет большую научно-практическую ценность для фтизиатрии, так как раскрывает ранее неизвестные аспекты взаимовлияния туберкулеза и сахарного диабета, позволяет оптимизировать химиотерапии и улучшить результаты лечения больных сочетанной патологией. Практическую ценность имеет изложенный в работе научно-обоснованный алгоритм подходов к ведению больных с сочетанной патологией туберкулез и сахарный диабет, основанный на предупреждении развития нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы:

Рекомендуется широкое внедрение результатов работы. Учитывая важное значение предупреждения развития нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты у больных туберкулезом и сахарным диабетом для повышения эффективности лечения, рекомендуется учесть полученные результаты и включить в клинические рекомендации по лечению. Целесообразно также издание методических рекомендаций для ординаторов по фтизиатрии и врачей фтизиатров для активного внедрения результатов исследования, учитывая увеличение числа больных сахарным диабетом и потенциально роста больных туберкулезом с сахарным диабетом.

Результаты и выводы диссертационной работы рекомендуется использовать для продолжения данного научного направления по оптимизации и повышению эффективности лечения больных туберкулезом и сахарным диабетом.

По результатам проведенного анализа настоящей диссертационной работы замечаний нет, вопросов к соискателю нет.

На основании изучения диссертации ведущая организация делает заключение о том, что диссертационная работа Алёшиной Светланы Васильевны на тему «Нежелательные побочные реакции на противотуберкулёзные препараты при лечении туберкулёза лёгких у больных сахарным диабетом», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.26. Фтизиатрия, является завершённым научно – квалификационным трудом, в котором содержится решение важной и актуальной научно-практической задачи – повышение эффективности лечения больных с сахарным диабетом путем применения научно обоснованного алгоритма ведения данной категории больных с выбором оптимальных режимов химиотерапии, снижающих развитие нежелательных побочных реакций, имеющей существенное значение для медицинской науки и фтизиатрии, в частности.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости, представленная работа соответствует требованиям п. 9 и 10 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым ВАК к диссертационным работам на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор Алёшина Светлана Васильевна заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия.

Отзыв на диссертацию обсуждён и утверждён на заседании кафедры фтизиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 14 от 28.04.2023г.).

Отзыв утвердил Хохлов Александр Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, ректор.

Соискатель имеет 21 опубликованную работу, в том числе по теме диссертации опубликовано 15 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 9 работ. Основные положения диссертации доложены на 8 научно-практических конференциях и конгрессах. Общий объём публикаций составил 48 страниц (5,5 у.п.л.) и содержит 90% авторского вклада.

Опубликованные статьи по теме диссертации посвящены разработке научно-обоснованных подходов к введению больных туберкулёзом, сочетанным с сахарным диабетом, путем изучения осложнений сахарного диабета и нежелательных побочных реакций на противотуберкулёзные препараты.

Опубликованные работы отвечают тематике диссертационного исследования и полностью раскрывают её содержание.

В диссертации недостоверных сведений об опубликованных соискателем учёной степени работах нет.

Наиболее значительные научные работы по теме диссертации:

1. Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Алешина С.В. Частота и характер нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты у больных туберкулезом легких и сахарным диабетом. //Туберкулез и болезни легких. 2020;98(2):10-14. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-2-10-14>
2. Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г., Бобина О.О., Алешина С.В., Эргешов А.Э. Динамика маркеров углеводного обмена на фоне противотуберкулезной терапии у больных туберкулезом легких в

сочетании с сахарным диабетом. //Туберкулез и болезни легких. 2019;97(1):12-17. DOI:10.21292/2075-1230-2019-97-1-12-1712-17

3. Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Алешина С.В. Побочные реакции на противотуберкулезные препараты у больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом. //Врач. 2020; 31 (7): 40–44. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-07-07>

4. Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Алешина С.В., Романов В.В. Клинические проявления и эффективность лечения туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у больных сахарным диабетом. //Российский медицинский журнал. 2018;24(5):254-257. DOI:10.18821/0869-2106-2018-24-5-254-257

5. Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Алешина С.В., Романов В.В. Осложнения сахарного диабета при его сочетании с туберкулезом легких. //Врач. 2019;7:38-41. DOI: 10.29296/25877305-2019-07-07

На диссертацию и автореферат Алёшиной С.В. поступили 3 отзыва, все отзывы положительные:

от Пьянзовой Татьяны Владимировны - доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, исполняющий обязанности проректора по научной, лечебной работе и развитию регионального здравоохранения, заведующая кафедрой фтизиатрии;

от Старшиновой Анны Андреевны – доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, начальник Управления научными исследованиями, кафедра факультетской терапии, профессор;

от Яушева Марата Фаридовича - доктор медицинских наук, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», кафедра фтизиопульмонологии, профессор .

Замечаний к содержанию и оформлению автореферата нет. Вопросы к соискателю не имеются.

Авторы отзывов полагают, что на основании анализа данных изложенных в автореферате можно заключить, что диссертационная работа Алёшиной Светланы Васильевны, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи – совершенствование подходов к ведению больных туберкулезом, сочетанным с сахарным диабетом, путем изучения осложнений сахарного диабета и нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты, имеющая существенное значение для медицинской науки и фтизиатрии в частности, полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается сферой их научных интересов, созвучных тематике диссертационной работы, что подтверждается наличием публикаций у них в ведущих рецензируемых изданиях по пульмонологии, а ведущая организация признана своими научными достижениями в медицине, имеет научную школу, где работают известные специалисты в области изучаемой проблемы, способные определить научную и практическую ценность диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработан применимый в клинической практике научно – обоснованный подход к ведению больных туберкулезом легких,

сочетанным с сахарным диабетом (СД), на основе изучения осложнений сахарного диабета и мониторинга нежелательных побочных реакций (НПР) на противотуберкулезные препараты (ПТП).

предложены оригинальные научные суждения об особенностях течения впервые выявленного и ранее леченого туберкулёза лёгких у больных с сопутствующим сахарным диабетом, о частоте встречаемости и характере осложнений сахарного диабета, о частоте встречаемости и характере нежелательных побочных реакций на противотуберкулёзные препараты, а также об эффективности лечения пациентов с наличием НПР.

доказаны различия в особенностях течения туберкулезного процесса у больных туберкулёзом с сопутствующим сахарным диабетом и без СД. Доказано, что туберкулемы легких значимо чаще выявлялись как у впервые выявленных (соответственно 22,1% и 8,7%; $p < 0,01$), так и у ранее леченных (соответственно 26,4% и 8,9%; $p < 0,01$) больных туберкулезом, сочетанным с СД, по сравнению с больными без СД. Доказано, что у впервые выявленных больных туберкулёзом легких с сопутствующим сахарным диабетом распад 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%; $p < 0,02$) наблюдались значимо чаще по сравнению с пациентами без СД. У больных ранее леченным туберкулезом легких, сочетанным с СД бактериовыделение наблюдалось значимо чаще по сравнению с больными без СД (соответственно 78,6% и 57,0%; $p < 0,01$). Доказано, что осложнения сахарного диабета наблюдались у подавляющего большинства больных туберкулезом, сочетанным с СД (80,8%), чаще в виде энцефалопатии, полинейропатии и макроангиопатии. Доказано, что нарушение углеводного обмена до начала лечения у больных туберкулезом легких, сочетанным с СД1, было более выражено по сравнению с больными туберкулезом легких, сочетанным с СД2 (HbA1c соответственно $8,8 \pm 0,3\%$ и $6,3 \pm 0,1\%$; $p < 0,01$). При эффективном лечении

туберкулеза легких наблюдалось улучшение состояния углеводного обмена, а при неэффективном лечении отмечалось нарастание проявлений нарушения углеводного обмена у больных с СД 1 и 2 типов.

введены новые индивидуализированные подходы к ведению больных туберкулёзом лёгких, сочетанным с сахарным диабетом, с учетом осложнений сахарного диабета и нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказано, что у больных туберкулёзом лёгких с сопутствующим сахарным диабетом значительно чаще по сравнению с больными без сахарного диабета выявляются нежелательные побочные реакции на противотуберкулёзные препараты (соответственно 71,4% и 36,4%; $p=0,000001$). При этом значение отношения шансов составило 4,35 (ДИ 2,4;7,89). Доказано, что гепатотоксические (соответственно 66,7% и 38,7%; $p=0,0001$) и аллергические реакции (соответственно 29,2% и 12,0%; $p=0,004$) значимо чаще наблюдались у больных туберкулезом легких с сочетанным СД. Доказано, что нежелательные побочные реакции на аминогликозиды (амикацин, канамицин) (соответственно 43,0% и 11,5%; $p=0,00\dots$), пиразинамид (соответственно 37,6% и 15,3%; $p=0,0006$), циклосерин (соответственно 30,0% и 4,9%; $p=0,00003$) и протионамид (соответственно 22,6% и 7,1%; $p=0,004$) значимо чаще выявлялись в группе больных туберкулезом легких, сочетанным с СД, по сравнению с больными без СД. При этом неустранимые побочные реакции (III и IV степени по критериям DMID и NCI CTCAE) на противотуберкулезные препараты наблюдались у 45,2% больных туберкулезом легких, сочетанным с СД, и у 20,0% больных без СД ($p=0,0002$). При этом неустранимые нежелательные побочные реакции чаще возникают на аминогликозиды, капреомицин, циклосерин и пиразинамид в группе больных туберкулезом легких, сочетанным с СД, по сравнению с больными без СД.

применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) **использован** комплекс современных базовых клинических, лучевых, микробиологических и других лабораторных, а также медико-статистических методов исследования;

изложено доказательство того, что применение индивидуализированного подхода к комплексному ведению больных туберкулёзом лёгких, сочетанным с сахарным диабетом, на основе изучения осложнений сахарного диабета и мониторинга нежелательных побочных реакций на противотуберкулёзные препараты позволяет достичь эффективности лечения пациентов с наличием НПР сопоставимой с пациентами без НПР. При применении предложенного подхода эффективность лечения по частоте прекращения бактериовыделения по посеву мокроты через 3 месяца химиотерапии в группе больных туберкулезом легких с сочетанным СД и НПР на ПТП составила 57,6%, а в группе пациентов с СД без НПР на ПТП - 65,5% ($p>0,05$), через 6 месяцев лечения соответственно – 80,7% и 89,6%, ($p>0,05$). Частота закрытия полостей распада в легких к 6 месяцам лечения в сравниваемых группах составила соответственно 60,0% и 64,7% ($p>0,05$).

раскрыты в сравнительном аспекте особенности течения туберкулезного процесса у впервые выявленных и ранее леченных больных туберкулёзом легких с сопутствующим сахарным диабетом и без СД, различия по частоте встречаемости и характере нежелательных побочных реакций на ПТП в процессе лечения больных туберкулёзом легких, сочетанным сахарным диабетом при лекарственной чувствительности и лекарственной устойчивости *M.tuberculosis*.

изучена частота развития, выраженность и характер нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты у больных туберкулёзом легких, сочетанным с сахарным диабетом и без СД, при различных режимах химиотерапии, а также эффективность лечения

больных туберкулёзом лёгких, сочетанным с сахарным диабетом, с наличием и отсутствием нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты. Изучена динамика изменения маркеров углеводного обмена в процессе 6 месячного лечения (ежемесячно) в зависимости от эффективности лечения больных туберкулёзом лёгких, сочетанным с сахарным диабетом.

проведено усовершенствование алгоритмов ведения больных туберкулёзом легких, сочетанным с сахарным диабетом, во фтизиатрической клинической практике.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны и внедрены оптимальные подходы к ведению пациентов с туберкулёзом лёгких в сочетании с сахарным диабетом, что позволяет предложить наиболее безопасный режим химиотерапии.

определены перспективы использования разработанного алгоритма в практике путем внедрения в работу отдела фтизиатрии, а также в программу последипломного обучения врачей-фтизиатров РФ, клинических ординаторов и аспирантов в ФГБНУ «ЦНИИТ».

создан научно-обоснованный алгоритм ведения больных туберкулёзом легких, сочетанным с СД, на основе изучения осложнений сахарного диабета и мониторинга нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты позволил повысить эффективность лечения больных данных пациентов с наличием нежелательных побочных реакций.

представлены предложения по диагностике осложнений сахарного диабета, нарушений углеводного обмена и нежелательных побочных реакций на противотуберкулёзные препараты у больных туберкулёзом лёгких с сочетанным сахарным диабетом, а также предложения по внедрению наиболее безопасных режимов химиотерапии для пациентов этой категории.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты получены на достаточном количестве наблюдений с использованием сертифицированного оборудования, показаны результаты исследования в различных условиях.

теория построена на известных, проверяемых данных, согласуется с опубликованными литературными и экспериментальными данными по теме диссертации и подтверждена результатами исследования, проведенных в соответствии с принципами доказательной медицины;

идея базируется на анализе имеющейся клинической практики лечения пациентов впервые выявленным и ранее леченным туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом и без сахарного диабета, получавших химиотерапию с применением противотуберкулезных препаратов, на анализе результатов клинических и лабораторных методов исследования;

использованы литературные данные о распространенности сочетанной патологии туберкулеза и сахарного диабета, об особенностях течения, эффективности лечения больных туберкулезом с сочетанным сахарным диабетом, данные об осложнениях сахарного диабета, а также о частоте и характере нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты и сопоставлены с результатами, полученными в ходе настоящего исследования;

установлено качественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике, при этом получены принципиально новые данные с использованием разработанного алгоритма;

использованы современные методики сбора и обработки исходной информации, формирования выравненных по ключевым признакам подгрупп, с последующей обработкой с применением параметрической и непараметрической статистики, а также графического представления результатов.

Личный вклад соискателя состоит в осуществлении непосредственного участия на всех этапах работы от выбора темы исследования, постановки и реализации его задач до обсуждения и выводов, сделанных в научных публикациях и докладах, а также внедрения в практическую деятельность. Автором лично проведен сбор исследовательского клинического и лабораторного материала, дано научное обоснование. Диссертация и автореферат написаны автором лично.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной актуальной **научной задачи для кандидатской диссертации** и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформой, основной идейной линии, концептуальности и взаимосвязи выводов.

В ходе защиты диссертации не были высказаны критические замечания. Соискатель Алёшина С.В. ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы.

По актуальности изучаемой темы, объёму проведённых исследований, научной новизне и практической значимости диссертационная работа **Алёшиной С.В.** на тему **«Нежелательные побочные реакции на противотуберкулёзные препараты при лечении туберкулёза лёгких у больных сахарным диабетом»**, представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности **3.1.26. Фтизиатрия** полностью соответствует требованиям пунктов 9, 10 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (редакция от 21 апреля 2016 г. № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук.

На заседании 06.06.2023г. диссертационный совет принял решение: за решение актуальной **научной задачи** - совершенствование подходов к

ведению больных туберкулёзом легких, сочетанным с сахарным диабетом, путем изучения особенностей течения туберкулезного процесса, осложнений сахарного диабета, динамики изменения показателей нарушения углеводного обмена и нежелательных побочных реакций на противотуберкулёзные препараты и их коррекция, имеющей существенное значение для медицинской науки и фтизиатрии в частности, присудить Алёшиной С.В. учёную степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 7 докторов наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия, участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 17, против - 0, недействительных бюллетеней - 0.

Председатель
диссертационного совета


Артыушов Атаджан



Учёный секретарь
диссертационного совета


Юхименко Наталья Валентиновна

06.06.2023