

У Т В Е Р Ж Д А Ю

**Ректор
ФГБОУ ВО «Ярославский
государственный медицинский
университет» МЗ РФ
профессор, академик
Российской Академии Наук**

А.Л. Хохлов



ОТЗЫВ

ведущей организации

о научно-практической значимости диссертационной работы Алёшиной Светланы Васильевны на тему: «Нежелательные побочные реакции на противотуберкулезные препараты при лечении туберкулеза легких у больных сахарным диабетом», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия

Актуальность темы

Больные туберкулезом, имеющие сахарный диабет, все чаще встречаются в практике работы фтизиатров. Это связано с ростом числа больных сахарным диабетом среди населения и более высокой заболеваемостью туберкулезом больных сахарным диабетом. Два взаимоотношающихся заболевания формируют одну из сложных для лечения группу больных. Эффективность лечения таких больных часто оказывается ниже, чем эффективность лечения больных туберкулезом без сахарного диабета, требует дополнительных усилий для достижения излечения, в том числе оперативных методов в связи с формированием крупных туберкулом или деструктивных процессов. Лечение туберкулеза при сахарном диабете часто сопровождается развитием нежелательных побочных реакций, но исследований по данной теме не проводилось. Имеются теоретические предпосылки, позволяющие предположить, что у больных туберкулезом и сахарным диабетом частота нежелательных явлений выше, чем у больных без сахарного диабета. В тоже время более детально данный вопрос не изучен. С практической точки зрения важно выработать оптимальную схему химиотерапии именно для больных сахарным диабетом с учетом особенностей течения обоих заболеваний.

Поэтому тема диссертации Алёшиной С.В. по изучению нежелательных побочных реакции на противотуберкулезные препараты при лечении туберкулеза легких у больных сахарным диабетом актуальна для науки и практики фтизиатрии.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Диссертация Алёшиной С.В. построена по традиционному плану и имеет четкую логическую структуру. В начале исследования хорошо сформулирована цель и задачи. Представлен дизайн исследования с формированием групп больных в соответствии с поставленными задачами и обоснованием объема выборки. Исследование выполнено на репрезентативном материале и представляет собой открытое ретроспективно – проспективное когортное исследование на базе ФГБНУ «ЦНИИТ» в 2008 – 2020 году. Для решения поставленных в работе задач обследованы пациенты в количестве 441 человек, которые были разделены на 2 группы. В первую группу включили 235 больных туберкулезом легких с сахарным диабетом. Вторую группу составили 206 больных туберкулезом легких без сахарного диабета. В процессе исследования автор делил на подгруппы данных больных в зависимости от задач. Число больных в подгруппах от 167 до 68 человек. Всем больным проводилось современное комплексное клиничко-рентгенологическое и лабораторное обследование в соответствии с действующими нормативными документами. Для решения поставленных в работе задач применялись специальные методы исследования. Автором дополнительно изучен биохимический анализ крови с оценкой степени нарушения углеводного обмена по уровню гликированного гемоглобина, гликемии натощак и глюкозурии. Изучено содержание мочево́й кислоты в крови и в моче. Морфофункциональное состояние печени оценено по содержанию общего и прямого билирубина, активности аланинаминотрансферазы, аспартатамино-трансферазы, γ -глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы. Функциональное состояние почек определяли по показателю скорости клубочковой фильтрации, уровня креатинина и мочевины. Изучили маркеры повреждения поджелудочной железы по активности амилазы в крови и моче, а также липазы в сыворотке крови. Провели оценку состояния электролитного обмена по показателям уровня калия, натрия, магния и хлора. Лабораторные исследования проводили при поступлении больных в стационар и далее ежемесячно в течение 6 месяцев. С помощью инструментальных методов проводили исследования функции внешнего дыхания, электрокардиографию и УЗИ органов брюшной полости. Больным с сахарным диабетом назначали консультацию эндокринолога. Всем больным по показаниям назначали консультации узких специалистов: кардиолога, невропатолога, отоларинголога, окулиста, нефролога и других.

Определяли частоту в (%) развития нежелательных побочных реакций (НПР) на противотуберкулезные препараты (ПТП) в целом, а также уровень

и типы НПР, и их связь с принимаемыми препаратами. Тяжесть НПР на ПТП определяли с помощью Критериев токсичности NCI CTCAE версия 5.0 и Критериев токсичности DMID (2007). Прием ПТП, вызвавшего НПР, прекращали при НПР III и IV степени тяжести по решению врачебной комиссии. Прием ПТП возобновляли по мере разрешения НПР на ПТП и улучшения состояния пациента. Выбранные автором дополнительные методы исследования позволяют говорить о достоверности полученных данных и достаточной широте исследования для оценки НПР, осложнений сахарного диабета. Фактологические данные систематизированы и представлены в 47 таблицах, подтверждены 2 клиническими примерами. Результаты исследования подвергнуты статистической обработке с достоверностью, достаточной для биомедицинских исследований, обсуждены в ходе работы, на основании чего были с высокой степенью достоверности сформулированы научные положения, обоснованы выводы и практические рекомендации.

Таким образом, научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации Алёшиной С.В., достоверны и обоснованы.

Результаты исследования доложены на 7 общероссийских научных и научно-практических конференциях и международном конгрессе.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Научная новизна исследования Алёшиной С.В. не вызывает сомнений.

Автору 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, что у больных сахарным диабетом как впервые выявленных, так и ранее леченных от туберкулеза, наблюдается частое формирование туберкулем, распад легочной ткани и бактериовыделение с МЛУ МБТ. Автором впервые убедительно показано негативное влияние туберкулеза на течение сахарного диабета. Установлено, что у подавляющего большинства больных туберкулезом легких, сочетанным с сахарным диабетом, чаще наблюдаются осложнения сахарного диабета в виде энцефалопатии, полинейропатии и макроангиопатии. В работе также впервые показано, что неэффективное лечение туберкулеза коррелировало с ухудшением течения диабета.

Алёшиной С.В. впервые изучены в динамике маркеры нарушений углеводного обмена у больных туберкулезом легких, сочетанным с сахарным диабетом, в течение 6 месяцев противотуберкулезной терапии. Установлено,

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. 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 типа. Полученные результаты свидетельствуют о взаимоотношающемся влиянии не только сахарного диабета на туберкулез, но и туберкулеза на сахарный диабет.

Автором впервые изучены частота и характер нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты у больных туберкулезом легких с сочетанным сахарным диабетом в сравнении с больными без сахарного диабета. Новым является полученные фактологические данные, подтверждающие высокую частоту НПР на ПТП, выделенные реакции с преобладанием гепатотоксических и аллергических реакций, а также конкретные препараты «виновники» - аминогликозиды, пипразинамид, протионамид, циклосерин, на которые наблюдались чаще неустраняемые НПР.

Автором была впервые изучена динамика содержания мочевой кислоты и установлено, что первичное ее повышение в крови в процессе лечения у впервые выявленных больных с исходно нормальными ее значениями наблюдалось в обеих группах и было более выражено в группе пациентов без сахарного диабета. Наблюдение показало, что у больных сахарным диабетом уровень мочевой кислоты уменьшался более быстрыми темпами, чем у больных туберкулезом без сахарного диабета. Данные изменения требуют дальнейших исследований для интерпретации, что возможно позволит дальше совершенствовать лечение больных туберкулезом с сахарным диабетом.

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 НПР, что позволяет повысить эффективность лечения туберкулеза у больных сахарным диабетом.

Связь темы диссертационной работы с планом научных работ организации.

Диссертационная работа Алёшиной С.В. выполнена по плану научно-исследовательской работы отдела фтизиатрии ФГБНУ «ЦНИИТ» в рамках темы «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).

Научные положения диссертации соответствуют шифру научной специальности 3.1.26. Фтизиатрия. направлениям исследования пункт 1 - общие вопросы фтизиатрии, пункт 6 - персонализация лечения пациентов, больных туберкулезом и/или сочетанными с ним заболеваниями и пункт 8 - негативные эффекты полихимиотерапии: диагностика, предикторы развития, коррекция.

Значимость для науки и практики результатов, полученных автором диссертации

Изучая взаимовлияние туберкулеза и сахарного диабета автором получены значимые для фтизиатрии результаты по неблагоприятному течению сахарного диабета с большим числом осложнений в виде энцефалопатии, полинейропатии и макроангиопатии. Сравнительный анализ показал, что нежелательные побочные реакции на противотуберкулезные препараты в группе больных туберкулезом легких, сочетанным СД, наблюдались чаще по сравнению с больными туберкулезом без СД. Важное практическое значение имеет оценка шансов развития НПР на ПТП у больных туберкулезом, сочетанным с СД, что оказалось в 4 раза выше по сравнению с больными туберкулезом легких без СД. Практически значимым стали данные о преобладании гепатотоксических и аллергических реакции в группе больных туберкулезом легких, сочетанным с СД.

Представляют научный интерес данные об углеводном обмене и уровне мочевой кислоты как у больных туберкулезом с сахарным диабетом, так и без него.

Большое практическое значение имеет выявление противотуберкулезных препаратов с наибольшей частотой вызывающих НПР, требующие замены у больных сахарным диабетом - аминогликозиды, пиперазид, циклосерин, протионамид, моксифлоксацин и этамбутол. Формирование схемы химиотерапии без данных препаратов позволит повысить эффективность лечения больных туберкулезом с сахарным диабетом.

Важный практический результат получен по эффективности лечения туберкулеза, когда среди пациентов с сопутствующим СД в зависимости от наличия и отсутствия НПР на ПТП показал, что благодаря проведению комплексного лечения больных, своевременной диагностике НПР на ПТП и их коррекции эффективность лечения больных с НПР на ПТП и без них были сопоставимы, и различия между группами были не значимыми.

Практическую ценность для фтизиатрии имеет изложенный в работе научно-обоснованный алгоритм подходов к ведению больных с сочетанной

патологией туберкулез и сахарный диабет, основанный на предупреждении развития НПР на ПТП.

Таким образом, диссертационное исследование Алёшиной С.В. имеет важную научно-практическую ценность для фтизиатрии, так как раскрывает ранее неизвестные аспекты взаимовлияния туберкулеза и сахарного диабета, позволяет оптимизировать химиотерапию и улучшить результаты лечения больных сочетанной патологией.

Общая характеристика работы

Диссертация изложена хорошим научным языком с единой логической структурой на 142 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, главу материалов и методов исследования, 3 главы результатов собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, алгоритм подходов к лечению больных туберкулезом с сахарным диабетом, а также библиографический указатель, включающий 134 источника, из них 79 иностранных. Диссертация иллюстрирована 13 рисунками и документирована 47 таблицами.

Оценка содержания диссертации

Диссертация Алёшиной С.В. имеет общепринятую структуру, обладает внутренним единством, написана научным языком.

Во введении показана актуальность проблемы, сформулирована цель исследования, поставлено 6 задач, отражены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, кратко представлены методология и методы исследования, сформулированы положения, выносимые на защиту, которые логически исходят из результатов диссертации. Показана степень достоверности научных положений, выводов, рекомендаций и проведение апробации полученных результатов. Указано соответствие диссертации паспорту научной специальности 3.1.26. Фтизиатрия. Отражено внедрение результатов исследования в практику и личный вклад автора в исследование и количество публикаций, а также связь темы диссертационной работы с планом научных работ организации, структура диссертации.

Глава 1. Представлен обзор литературы, по исследуемой теме, в ней автор отразил имеющиеся научные публикации по вопросам, которые поставлены в диссертации. Автором отражены особенности эпидемиологической ситуации по туберкулезу в мире и в России, стоящие проблемы, в том числе как важная проблема обоснована туберкулез и сахарный диабет. Представлены и обсуждены статистические данные по сахарному диабету в мире и России. Отмечена неблагоприятная тенденция к росту числа таких больных. Рассмотрено влияние сахарного диабета на течение туберкулеза по данным

литературы и низкая эффективность лечения туберкулеза у коморбидных пациентов. Отражены осложнения сахарного диабета и выдвинута гипотеза о предположительно большей частоте НПР на ПТП у больных сахарным диабетом. Далее дано определение, статистика и характеристика изученных в настоящее время НПР на ПТП. Представлены особенности обмена мочевой кислоты и её роли в формировании НПР. Сделано заключение с построением рабочей гипотезы исследования о том, что в основе НПР у больных туберкулезом и сахарным диабетом лежат осложнения сахарного диабета и особенности обмена веществ и требуется выявить ПТП «виновники» и частоту развития на них НПР с формированием оптимальной схемы лечения больных туберкулезом с сахарным диабетом.

Глава 2. Посвящена материалам и методам исследования. Автором изложен дизайн исследования, дана подробная характеристика группам больных, использованным специальным методом исследования. Автором использованы статистические методы обработки параметрических и непараметрических данных с помощью статистических программ.

Глава 3. Содержит результаты исследования особенностей течения впервые выявленного и ранее леченного туберкулеза у больных сахарным диабетом и без сахарного диабета. Автором установлено, что у больных впервые выявленным туберкулезом легких, сочетанным с СД и без СД, чаще выявлялся инфильтративный туберкулез у 56,8% и 53,3%. Туберкулемы наблюдались чаще, а диссеминированный туберкулез реже у больных туберкулезом, сочетанным с СД, по сравнению с больными без СД. Полости распада в легочной ткани, бактериовыделение и МЛУ МБТ значимо 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. Туберкулемы чаще выявлялись у больных с СД. Бактериовыделение чаще наблюдалось в группе больных с СД. По частоте встречаемости полостей распада в легочной ткани и по частоте МЛУ МБТ сравниваемые группы значимо не различались.

Глава 4. Посвящена осложнениям сахарного диабета и динамике маркеров нарушения углеводного обмена у больных туберкулезом.

Установлено, что осложнения сахарного диабета наблюдались у подавляющего большинства больных туберкулезом, сочетанным с СД. Наиболее часто наблюдались энцефалопатия, полинейропатия и макроангиопатии. Осложнения СД у больных туберкулезом легких, сочетанным с СД1 и СД2 выявлялись с одинаковой частотой. Вместе с тем, анализ видов осложнений СД показал, что диабетическая макроангиопатия

чаще выявлялась у больных с СД 1 типа, а диабетическая нефропатия у пациентов с СД 2 типа. Частота встречаемости осложнений СД у мужчин и женщин больных туберкулезом легких, достоверно не различались. Тем не менее, макроангиопатия достоверно чаще выявлялась у мужчин, диабетическая нефропатия – у женщин. Было установлено, что с увеличением возраста больных повышается частота встречаемости осложнений сахарного диабета. Параллельно с увеличением длительности сахарного диабета повышается и частота встречаемости осложнений.

Проведенный анализ показал, что лекарственная компенсация нарушений углеводного обмена при поступлении пациентов в клинику (до начала противотуберкулезного лечения) была более успешной у больных туберкулезом легких с сопутствующим СД2 по сравнению с СД1. Об этом свидетельствовали достоверно более низкие значения уровня гликированного гемоглобина и показателя интенсивности глюкозурии в дневное время (в интервале 8-14 часов) у больных СД 2. Эти данные наводят на мысль, что СД1 представляет большую степень риска для заболевания туберкулезом.

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.

Полученные данные позволяют заключить, что сам туберкулезный процесс (инфекционная интоксикация, наличие воспаления) усугублял тяжесть течения СД, снижая эффективность сахароснижающей терапии. Особенно отчетливо этот эффект выявлялся у больных с СД1. С другой стороны, большой процент терапевтических неудач у пациентов с СД1, по-видимому, был связан с негативным влиянием плохо компенсируемого СД на состояние эндогенной защиты в организме больных туберкулезом. Таким образом, автор выделяет более узкую группу риска среди всех больных сахарным диабетом, где необходимо сосредоточить усилия по профилактике, диагностике и лечению.

В целом в главе содержатся результаты исследования, имеющие научную новизну и практическую значимость, а также направления для дальнейших исследований, так как дальнейшее совершенствование профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у больных сахарным диабетом связано с раскрытием механизмов патогенеза как туберкулеза так и сахарного диабета.

Глава 5. Посвящена изучению нежелательных побочных реакции на противотуберкулезные препараты у больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом.

Результаты проведенных исследований показали, что нежелательные побочные реакции на противотуберкулезные препараты в группе больных туберкулезом легких, сочетанным с СД, наблюдались чаще по сравнению с больными туберкулезом без СД. При этом шанс развития НПР на ПТП у больных туберкулезом, сочетанным с СД, был в 4 раза выше по сравнению с больными туберкулезом легких без СД.

В исследовании показано, что у всех групп больных чаще наблюдались гепатотоксические нежелательные побочные реакции. Сравнительный анализ показал, что гепатотоксические и аллергические реакции значимо чаще наблюдались в группе больных туберкулезом легких, сочетанным с СД. Значимых различий между сравниваемыми группами по частоте встречаемости остальных видов нежелательных побочных реакций не наблюдалось.

При исследовании частоты нежелательных побочных реакций со стороны отдельных противотуберкулезных препаратов было установлено, что нежелательные реакции на аминогликозиды, пиразинамид, циклосерин и протионамид наблюдались достоверно чаще у больных туберкулезом легких, сочетанным с СД. Вероятно, это было связано с наличием у этой категории пациентов осложнений сахарного диабета (диабетической нефропатии, нейропатии, энцефалопатии и нарушений морфофункционального состояния печени и ЖКТ). НПР на моксифлоксацин и теризидон выявлялись только в группе пациентов туберкулезом легких, сочетанным с СД. Частота встречаемости побочных реакций на остальные противотуберкулезные препараты в сравниваемых группах достоверно не различались.

Полная отмена ПТП и замена на другой в процессе лечения чаще требовалась в группе больных туберкулезом легких, сочетанным с сахарным диабетом. При этом шанс отмены ПТП у больных туберкулезом легких, сочетанным с СД, был в 2,4 раза выше по сравнению с больными без СД. Детальный анализ показал, что значимо чаще приходилось отменять аминогликозиды, циклосерин и капреомицин. Отмечено, что в обеих группах больных побочные реакции на аминогликозиды, а также их полная отмена наблюдались чаще по сравнению с капреомицином. Отмена этамбутола, теризидона и бедаквилина наблюдалась только у больных туберкулезом легких, сочетанным с сахарным диабетом. У ¼ больных с сахарным диабетом с побочными реакциями на протионамид, имелось жизнеугрожающее гипогликемическое состояние в ночное время, что потребовало полной отмены препарата. Этамбутол был отменен всем пациентам, имеющим

диабетическую ретинопатию и положительное заключение офтальмолога на прием этамбутола.

Полученные данные позволили сформулировать однозначные практические рекомендации для больных туберкулезом с сочетанным сахарным диабетом применять режимы химиотерапии, не включающие аминогликозиды, капреомицин, протионамид и пипразинамид. При наличии даже начальной стадии ретинопатии необходимо исключить этамбутол. Пациентам при наличии энцефалопатии необходимо циклосерин заменить на теризидон.

Представляют научный интерес данные по обмену мочевой кислоты (МК) в исследуемых группах больных. Анализ исходных показателей мочевой кислоты в сыворотке крови у обследованных групп показал, что у больных впервые выявленным туберкулезом, сочетанным с СД, повышение уровня МК ≥ 420 мкмоль/л наблюдалось достоверно чаще по сравнению с больными без СД. Вместе с тем, при анализе средних значений и амплитуды колебаний показателей МК было установлено, что уровень МК в сыворотке крови у больных туберкулезом, сочетанным с СД, до начала лечения достоверно ниже по сравнению с больными впервые выявленным туберкулезом без СД. Автор предполагает, что возможно, это связано с тем, что гипергликемия и глюкозурия, присущие СД, через блокаду канальцевой реабсорбции МК оказывают выраженное урикозурическое и гипоурикемическое действие.

При лечении пипразинамидом больных с исходно нормальными значениями мочевой кислоты первичное повышение ее уровня в группе больных с СД наблюдалось в течение первых пяти месяцев лечения, а в группе без СД на протяжении всего срока наблюдения (6 месяцев). При этом во всех сроках исследования концентрация МК у больных с СД была достоверно ниже по сравнению с больными без СД. В группе больных туберкулезом, сочетанным с СД первичное повышение уровня МК чаще, наблюдались в первые 2 месяца лечения, а в группе больных туберкулезом без СД – в первые три месяца химиотерапии.

Пациенты, у которых на протяжении всего периода лечения (6 месяцев) уровень МК не превышал 420 мкмоль/л выявлялись чаще среди больных туберкулезом, сочетанного с сахарным диабетом, по сравнению с больными туберкулезом без СД. Артралгия как клиническое проявление гиперурикемии у больных туберкулезом, сочетанным с СД, выявлялась в два раза реже по сравнению с больными туберкулезом без СД.

Таким образом, результаты исследования показали, что гиперурикемия у больных впервые выявленным туберкулезом, с сочетанным СД наблюдается чаще по сравнению с больными туберкулезом без СД. Однако, выраженность гиперурикемии больше в группе больных

туберкулезом без СД по сравнению с больными туберкулезом, сочетанного с СД. Патогенетическое значение выявленных изменений требует дальнейшего изучения.

Автором установлено, что при применении индивидуализированного подхода к комплексному лечению частота 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%, через 6 месяцев лечения соответственно – 80,7% и 89,6%. Частота закрытия полостей распада в легких к 6 месяцам лечения в сравниваемых группах составила соответственно 60,0% и 64,7%. Отсутствие значимых различий в исследуемых группах показало, что рациональный подход к химиотерапии с прогнозированием и своевременной коррекцией НПР, а также компенсацией сахарного диабета приводит к удовлетворительным результатам лечения.

В итоге автором разработан научно-обоснованный подход к ведению больных туберкулезом легких, сочетанным с сахарным диабетом, на основе изучения осложнений сахарного диабета и мониторинга нежелательных побочных реакций на противотуберкулезные препараты позволил предложить наиболее безопасный режим химиотерапии.

Выводы логически вытекают из результатов работы и соответствуют поставленной цели и задачам. Автором сформулировано 10 выводов, отражающих основные результаты исследования.

Практические рекомендации закономерно связаны с результатами работы, суть их сводится к предупреждению, своевременной диагностике и коррекции НПР у больных туберкулезом и сахарным диабетом, оптимизации химиотерапии, что в итоге приводит к повышению эффективности лечения.

Личный вклад автора не вызывает сомнений. Автором осуществлялось непосредственное участие 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.

Результаты работы внедрены в научную и практическую деятельность отдела фтизиатрии, а также в программу последипломного обучения врачей-фтизиатров РФ и клинических ординаторов и аспирантов в ФГБНУ «ЦНИИТ».

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.

Рекомендуется более широкое внедрение результатов работы. Учитывая важное значение предупреждения развития НПР на ПТП 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.

Автореферат имеет классическую структуру, кратко отражает основные результаты работы, содержит разработанный автором алгоритм «Подходы к лечению больных туберкулезом легких, сочетанного с сахарным диабетом». Замечаний по автореферату нет.

По теме диссертации автором опубликовано 15 печатных работ, 9 из них в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Алёшиной С.В. 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 законченным научно-квалификационным трудом, в котором содержится решение важной и актуальной научно-практической задачи фтизиатрии - повышение эффективности лечения больных с сахарным диабетом путём 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 полностью соответствует требованиям п. 9,10 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление правительства РФ от 24.09.2013 г. №842) в редакции Постановления

правительства РФ от 21.04.2016 г. №335, предъявляемым ВАК к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Алёшина Светлана Васильевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия.

Диссертация и отзыв на диссертацию Алёшиной Светланы Васильевны на тему: «Нежелательные побочные реакции на противотуберкулезные препараты при лечении туберкулеза легких у больных сахарным диабетом», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия, обсужден и утвержден на заседании кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» МЗ РФ, протокол № 14 от 28.04.2023 года.

Отзыв подготовила
Заведующая кафедрой фтизиатрии,
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
"Ярославский государственный медицинский университет"
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук,
специальность 3.1.26. Фтизиатрия,
доцент

 Челнокова Ольга Германовна

Почтовый адрес: 150000. г. Ярославль, Революционная 5.
Тел. (4852)484138.
E-mail chelnokova@bk.ru

Подпись заведующей кафедрой фтизиатрии,
доктора медицинских наук, доцента
Ольги Германовны Челноковой заверяю

Ученый Секретарь Ученого Совета
ФГБОУ ВО «Ярославский государственный
медицинский университет» Министерства
Здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук,
профессор



02.05.2023.

Мельникова Ирина Михайловна

Почтовый адрес: 150000. г. Ярославль, Революционная 5.
Тел. (4852) 30-56-41
E-mail rector@ysmu.ru