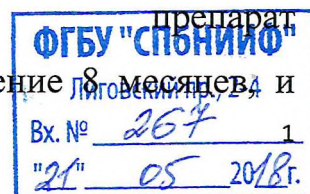


Отзыв официального оппонента
на диссертацию БЕЛЯЕВОЙ ЕКАТЕРИНЫ НИКОЛАЕВНЫ
«ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ
ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ С ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ
УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских
наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия (медицинские науки).

Актуальность исследования, проведенного Беляевой Е.Н., обусловлена неуклонным ростом во всем мире туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ).

Известно, что в России при значительных успехах в борьбе с туберкулезом и при достижении снижения показателей заболеваемости и смертности в 3 и 2 раза, соответственно, отмечается неуклонный рост туберкулеза с МЛУ и ШЛУ МБТ. Тем самым основной задачей современной фтизиатрии является повышение эффективности лечения данной категории пациентов с помощью внедрения новых противотуберкулезных препаратов (ПТП). С 2012 года в Российской Федерации был зарегистрирован тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат (Трр) (Перхлозон[®], компания ОАО «Фармасинтез»), который успешно прошел все этапы клинических испытаний и был разрешен к применению в клинической практике.

Результаты проведенного исследования основаны на данных, полученных при обследовании 171 пациента с туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью МБТ (72 – с МЛУ МБТ и 99 – с ШЛУ), которым был проведен анализ с определением факторов, влияющих на низкую эффективность химиотерапии. Пациенты с ШЛУ МБТ были разделены на 2 подгруппы – основную из 50 больных, которые получали в схеме химиотерапии исследуемый препарат тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората (Трр) в течение 8 месяцев и



группу сравнения из 49 пациентов, получавших терапию с учетом данных лекарственной устойчивости без исследуемого препарата. Для корректной оценки эффективности терапии пациенты в каждой подгруппе разделялись с учетом разных сроков заболевания по этому критерию на впервые выявленных и контингентов.

Статистический анализ материала проводился с использованием пакета прикладных программ на достаточном материале, что обеспечило достоверность представленных данных. Для комплексной оценки эффективности терапии туберкулеза легких авторами была применена индексная оценка на основании балльной шкалы динамики основных показателей лечения, которая разработана авторам непосредственно и впервые использованы для анализа эффективности химиотерапии у больных туберкулезом с ШЛУ МБТ. Результаты обрабатывались в электронной программе: «Балльная оценка эффективности лечения туберкулеза легких». Представленные материалы и данные позволили обосновать научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в настоящей диссертации.

Беляева Е.Н. впервые доказала, что применение тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората (Трр) в течение 8 месяцев интенсивной фазы химиотерапии у больных туберкулезом легких с ШЛУ МБТ повышает ее эффективность по критериям: прекращение бактериовыделения и закрытие полостей распада, а также более $\frac{1}{3}$ пациентов основной подгруппы имели высокую эффективность химиотерапии по сравнению с подгруппой сравнения.

Беляевой Е.Н. впервые провела изучение туберкулостатической активности крови при применении тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората (Трр) и доказала, что исследуемый препарат может оказывать не только потенцирующее, но и антагонистическое действие.

Отмечено, что общее число нежелательных побочных явлений при применении тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората (Трр) в схеме

лечения в течение 8 месяцев интенсивной фазы в комбинации с другими ПТП не различалось по сравнению с аналогичной схемой без включения тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората (Трр) (40% – в основной подгруппе и 58% – в подгруппе сравнения).

Беляевой Е.Н. также были получены новые данные о безопасности применения тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората (Трр) в течение 8 месяцев интенсивной фазы химиотерапии в комбинации с ПТП первого и второго ряда. При этом автор доказала, что только на фоне применения тиоуреидоиминометилпиридиния перхлора (Трр) чаще развиваются нежелательные побочные явления токсико-аллергического и нейротоксического действия, а также нарушения со стороны деятельности щитовидной железы (гипотиреоз), которые купировались назначением корригирующей терапии и не требовали отмены химиотерапии, в том числе и тиоуреидоиминометилпиридиния перхлора (Трр).

Результаты диссертационной работы Беляевой Е.Н. представляют не только теоретическую, но и практическую значимость, так как полученные данные об эффективности и безопасности применения тиоуреидоиминометилпиридиния перхлора (Трр) в составе комплексной химиотерапии впервые позволяют рекомендовать его для лечения больных туберкулезом легких с ШЛУ МБТ в течение 8 месяцев интенсивной фазы химиотерапии.

На основании полученных данных автором было предложено проведение туберкулостатической пробы перед включением тиоуреидоиминометилпиридиния перхлора (Трр) в схему лечения, результаты которой могут определять прогноз эффективности лечения, а также предложен алгоритм применения препарата тиоуреидоиминометилпиридиния перхлора (Трр) в комбинации с ПТП первого и второго ряда в лечении туберкулеза с ШЛУ МБТ.

Диссертационная работа Беляевой Е.Н. выполнена с набором клинического материала в терапевтическом отделении ФГБУ «СПб НИИФ»

Минздрава России, на базе СПб ГБУЗ «Пушкинского противотуберкулезного диспансера» и СПб ГБУЗ «Городской туберкулезной больницы № 2».

Диссертация Беляевой Е.Н. имеет общепринятую структуру и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов, положенных в основу проводимых исследований, из результатов собственных исследований, изложенных в главах 3 и 4, заключения, выводов и практических рекомендаций.

Работа изложена на 131 странице, содержит 5 таблиц, иллюстрирована 27 рисунками и клиническими примерами. Список литературы включает 105 отечественных и 118 зарубежных источников.

Целью диссертационного исследования явилось повышение эффективности лечения больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя.

В исследовании поставлено четыре задачи, которые соответствуют поставленной цели, имеют теоретическое и практическое значение. Решение данных задач вносит реальный вклад в улучшение качества лечения больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна. Для достижения поставленной цели автором были сформулированы четыре взаимосвязанных положения выносимых на защиту. О достоверности полученных результатов свидетельствуют адекватные методы обследования больных и репрезентативное количество исследуемых пациентов.

Обоснованность и достоверность научных положений сформулированных в диссертации обеспечена в первую очередь четким дизайном исследования, современными логичными методологией и методами исследования. Методологической основой послужили нормативные документы, регламентирующие лечение больных туберкулезом на территории Российской Федерации.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, обеспечивается использованием репрезентативной выборки, а также представлением всех анализируемых автором показателей в табличном виде. Достоверность сделанных заключений подтверждается применением современных обоснованных методов статистической обработки с использованием лицензионного программного обеспечения.

Научная новизна. Проведенное исследование имеет несомненную научную новизну. Впервые автором получены данные об эффективности лечения больных туберкулезом легких с ШЛУ МБТ при применении тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората (Трр) в течение 8 месяцев интенсивной фазы химиотерапии. На статистически значимом материале с применением индексной оценки эффективности терапии туберкулеза легких было проведено сравнение результатов лечения при включении тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората (Трр) в схему химиотерапии в течение 8 месяцев и без его назначения по окончании основного курса лечения больных туберкулезом с ШЛУ МБТ.

Научно-практическая значимость. Результаты диссертационной работы представляют теоретическую и практическую значимость, так как полученные данные об эффективности и безопасности применения тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората (Трр) в составе комплексной химиотерапии впервые позволяют рекомендовать его для лечения больных туберкулезом легких с ШЛУ МБТ в течение 8 месяцев интенсивной фазы химиотерапии. В проведенном исследовании была применена индексная система оценки эффективности лечения туберкулеза легких, использование которой позволяет объективно и унифицированно оценивать результаты лечения на разных сроках контрольного обследования пациентов, в том числе к окончанию основного курса терапии.

Также было проведено изучение туберкулоциклической активности крови при применении тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората (Трр),

результаты которой могут определять прогноз эффективности проводимого лечения и, несомненно, требуют дальнейшего изучения.

Полученные в ходе исследования знания позволяют не только рекомендовать включение тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората (Трр) на длительный срок в схему химиотерапии при ШЛУ МБТ, но и обосновывают тактику ведения больных в случае развития нежелательных явлений. Важное научное и практическое значение имеет предложение обязательного проведения туберкулоstaticеской пробы перед назначением тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората (ТРР), а также алгоритм применения препарата в комбинации с ПТП первого и второго ряда в лечении туберкулеза с ШЛУ МБТ.

В первой главе автором представлен обзор литературы с анализом эпидемиологической ситуации по туберкулезу с ШЛУ МБТ в России и в мире. В подтверждение актуальности исследования на основании анализа научных трудов отечественных и зарубежных авторов дано представление о механизмах формирования лекарственной устойчивости МБТ, причинах низкой эффективности лечения туберкулеза с ШЛУ МБТ и об этапах внедрения новых ПТП, а также обращено внимание на особенности лечения туберкулеза с ШЛУ МБТ. Также отражена проблема разработки новых лекарственных препаратов и история создания отечественного препарата тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората (Трр). Проведенный анализ литературных источников охватывает различные вопросы, позволяющие разносторонне и критически взглянуть на проблему лечения туберкулеза с ШЛУ МБТ.

Во второй главе систематизированы материалы и методы проведенного исследования. Исследование было сравнительным, ретроспективно-перспективным, с набором клинического материала в течение трех лет на базе основных противотуберкулезных учреждений г. Санкт-Петербурга. В нем представлена общая характеристика пациентов с ШЛУ МБТ, отражены анамнестические, социальные, клинико-

рентгенологические и лабораторные особенности туберкулеза у 171 пациента с подтвержденной бактериологическими методами лекарственной устойчивостью МБТ. Больные были разделены на две группы, которые были сопоставимы по основным признакам. В главе детально описаны методы исследования, применявшиеся в работе, а именно методы этиологической и лучевой диагностики, изучение туберкулостатической пробы, показатели системного воспаления, методы лечения и оценки безопасности химиотерапии. Данные исследования интерпретированы статистически грамотно с использованием современных методов. Корректная математическая обработка позволила автору получить достоверные результаты.

Третья глава посвящена изучению факторов, влияющих на низкую эффективность терапии туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя. Достоверно отмечено, что пациенты с ШЛУ МБТ чаще имели длительность заболевания туберкулезом легких более года – 74% (73), к тому же у них отмечалась низкая эффективность лечения на предшествующем этапе – 30,5% (30), а также достоверно меньший процент комплаентности – 59% (58) (до выявления ШЛУ МБТ) в сравнении с пациентами, имевшими МЛУ МБТ – 81% (58). В главе представлены данные о достоверном преобладании факторов экзогенной интоксикации у больных туберкулезом легких с ШЛУ МБТ (алкогольная зависимость – 56% (55) и табакокурение – 89% (88), ($p < 0,05$). У пациентов с ШЛУ МБТ выраженность клинических проявлений заболевания сопровождалась изменениями системного воспалительного ответа и достоверным повышением уровня активности фермента АДА.

В **четвертой главе** автором представлено изучение эффективности и безопасности применения препарата тиюреидоиминометилпиридиния перхлората (Трр) в лечении туберкулеза легких с ШЛУ МБТ и определение потенцирующей активности тиюреидоиминометилпиридиния перхлората (Трр) при включении его в схему химиотерапии. Сравнение результатов

лечения у пациентов проводилось с учетом длительности заболевания (впервые выявленные и длительно болеющие (контингенты)). Доказано, что эффективность лечения у впервые выявленных пациентов при применении исследуемого препарата тиюреидоиминометилпиридиния перхлората (Трр) в схеме химиотерапии по критерию прекращения бактериовыделения было зафиксировано достоверно чаще, чем без его включения, также как и закрытие полостей распада. Рассасывание очаговых и инфильтративных изменений с уменьшением размеров деструкций в легочной ткани также достоверно чаще отмечалось у впервые выявленных пациентов. При оценке результатов с помощью индексной оценки эффективности терапии было определено, что высокий индекс эффективности терапии (ИЭТ) (19-21 балл) определялся в основной подгруппе достоверно чаще, чем в подгруппе сравнения (31,0% (15), против 13,3% (6) соответственно, где $\chi^2=4,05$, $p<0,05$).

При изучении активности тиюреидоиминометилпиридиния перхлората (Трр) было показано, что исследуемый препарат может оказывать как потенцирующее (в 34,2% случаев) (Lxf, PAS, Cm, Cs, Amox/Clv), так и антагонистическое (Lxf, PAS, Cm, Cs, Amox/Clv) (в 21,1%) действие на ПТП, применяемые в схеме химиотерапии, что необходимо учитывать в клинической практике.

Автор получила новые данные, которые позволили разработать и предложить новый алгоритм применения тиюреидоиминометилпиридиния перхлората (Трр) в схеме комбинированной терапии туберкулеза легких с ШЛУ МБТ с учетом данных потенцирующей активности тиюреидоиминометилпиридиния перхлората (Трр), что имеет несомненную практическую значимость.

Заключение отражает основные выводы по главам и соотносит их с литературными источниками.

Выводы обоснованы и подтверждены результатами исследований.

Сформулированные Беляевой Е.Н. **выводы и практические рекомендации** логично вытекают из результатов исследования, имеют

несомненную научно-практическую значимость для повышения эффективности лечения больных туберкулезом легких с ШЛУ МБТ путем применения нового противотуберкулезного препарата тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората (Трр) .

Диссертация Беляевой Е.Н. изложена понятным языком, написана грамотно, читается с большим интересом, оформлена в соответствии с необходимыми требованиями. Иллюстративная база в виде статистических таблиц, рисунков и диаграмм, клинических примеров обеспечивает наглядность представленного материала.

Автореферат работы имеет традиционную структуру и полностью отражает содержание диссертации, а также соответствует требованиям ВАК РФ. По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, из них 3 научные статьи – в рецензируемых научных изданиях, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Диссертационное исследование вызывает неподдельный профессиональный интерес. Принципиальные замечания к диссертационной работе Беляевой Е.Н. отсутствуют.

Заключение. Таким образом, диссертационная работа Беляевой Екатерины Николаевны «Особенности течения и эффективность терапии туберкулеза легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия, по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости является законченным самостоятельным научным исследованием, имеющим большое теоретическое и практическое значение. Совокупность результатов исследования решает актуальную задачу фтизиатрии по повышению эффективности химиотерапии туберкулеза легких с ШЛУ МБТ.

Диссертация Беляевой Екатерины Николаевны «Особенности течения и эффективность терапии туберкулеза легких с широкой лекарственной

устойчивостью возбудителя» соответствует всем требованиям п. 9 Постановления Правительства Российской Федерации «О порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 № 842, предъявляемым к диссертациям, а сама диссертант заслуживает присвоения ей ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии Федерального Государственного бюджетного образовательного учреждения Высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук,

профессор

14.05.18

Мишин Владимир Юрьевич

Почтовый адрес: 127433, г. Москва, ул. Делегатская, дом. 20/1

Телефон: +7 (495) 609-67-00

Адрес электронной почты: msmsu@msmsu.ru

Сайт: www.msmsu.ru

Подпись профессора Мишина В.Ю. УДОСТОВЕРЯЮ:

Ученый секретарь университета МГМСУ им. А.И.Евдокимова,

доктор медицинских наук,

профессор

14.05.18



Васюк Юрий Александрович

