

## О Т З Ы В

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Мишина Владимира Юрьевича заведующего кафедрой фтизиатрии и пульмонологии Федерального Государственного бюджетного образовательного учреждения Высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации» на диссертацию  
**ЧЕРНОХАЕВОЙ ИРИНЫ ВЛАДИСЛАВОВНЫ**  
**«ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ**  
**ТИОУРЕИДОИМИНОМЕТИЛПИРИДИНИЯ ПЕРХЛОРАТА В ЛЕЧЕНИИ**  
**ТУБЕРКУЛЕЗА СО МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ**  
**УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ»,** представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия (медицинские науки).

**Актуальность** темы выполненной работы не вызывает сомнений, поскольку проблема лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) остается важной даже на фоне снижения показателей заболеваемости туберкулезом органов дыхания. При этом эффективность лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя представляет значительные трудности. Проблема поиска новых эффективных противотуберкулезных препаратов (ПТП), к которым микобактерии туберкулеза (МБТ) сохраняют чувствительность, во всем мире стоит наиболее остро. В результате научных исследований, проведенных сотрудниками лаборатории экспериментального туберкулеза ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, в 2012 году в Российской Федерации был зарегистрирован новый ПТП тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат (Трр). Низкая эффективность лечения туберкулеза с МЛУ, появление впервые за 40 лет нового отечественного ПТП требует проведения исследований по изучению возможности применения Трр в схеме химиотерапии согласно современным клиническим рекомендациям. В рамках II/III фаз клинических исследований по лечению туберкулеза легких, в том числе с множественной лекарственной устойчивостью МБТ.



применялся в течение трех месяцев и показал высокую эффективность. Тем не менее, до настоящего времени, не получено данных об эффективности и безопасности применения Трр в течение шести месяцев химиотерапии, что и явилось основанием для проведения настоящего исследования.

Диссертационное исследование выполнено в ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России состоит из: введения, цели и задач, обзора литературы, материалов и методов, и результатов собственных исследований, изложенных в главах 3 и 4, заключения, выводов и практических рекомендаций. Диссертация написана на 138 страницах, включает 14 таблиц, 29 рисунков и клинический пример, а также ссылки на 88 отечественных и 115 иностранных источников, которые составили список литературы. Материалы диссертационной работы представлены на зарубежных и российских научных мероприятиях. По результатам научного исследования опубликовано 11 печатных работ, включая пять статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

**Целью** диссертационного исследования явилось повышение эффективности лечения туберкулеза легких со МЛУ МБТ путем применения ТРР в схеме химиотерапии.

**Задачи исследования** соответствуют поставленной цели, имеют теоретическое и практическое значение. Решение этих задач вносит реальный вклад в улучшение качества лечения больных туберкулезом легких с МЛУ МБТ.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна.** Для достижения поставленной цели автором были сформулированы три взаимосвязанных положения. 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 МЛУ МБТ при применении Трр в течение шести месяцев интенсивной фазы химиотерапии. На статистически значимом материале на основании индексной оценки эффективности химиотерапии туберкулеза легких проведено сравнение результатов лечения при включении Трр в течение шести месяцев в схеме терапии и без его назначения и при окончании основного курса лечения больных туберкулезом с МЛУ МБТ.

Впервые изучена безопасность применения препарата и доказано отсутствие увеличения числа нежелательных явлений на фоне терапии с включением Трр в течение шести месяцев. Впервые получены данные о развитии гипотиреоза первой и второй степени тяжести в схеме химиотерапии с Трр после двух месяцев лечения.

**Научно-практическая значимость.** Результаты диссертационной работы представляют научную и практическую значимость, так как полученные данные об эффективности и безопасности применения Трр в

составе комплексной химиотерапии впервые позволяют рекомендовать его для лечения больных туберкулезом легких с МЛУ МБТ в течение шести месяцев интенсивной фазы химиотерапии. В проведенном исследовании разработана индексная система оценки эффективности лечения туберкулеза легких, использование которой позволяет объективно и унифицировано оценивать результаты лечения на разных сроках контрольного обследования пациентов, в том числе к окончанию основного курса терапии.

Полученные в ходе исследования знания позволяют не только рекомендовать включение Трр в схему химиотерапии больных туберкулезом легких с МЛУ МБТ на длительный срок, но и обосновывают тактику ведения больных в случае развития нежелательных явлений. Важное научное и практическое значение имеет предложенный алгоритм применения препарата Трр в комбинации с ПТП первого и второго ряда в лечении туберкулеза легких с МЛУ МБТ.

**В первой главе** представлен обзор литературы с анализом эпидемиологической ситуации по туберкулезу с МЛУ 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 возбудителя, причинах низкой эффективности лечения туберкулеза с МЛУ МБТ и этапах внедрения новых ПТП. Обращено внимание на особенности лечения туберкулеза с МЛУ МБТ. Особое внимание уделено вопросу последних достижений в разработке новых лекарственных препаратов и истории создания отечественного препарата Трр. Проведенный анализ литературных источников охватывает различные вопросы, позволяющие разносторонне и критически взглянуть на проблему лечения туберкулеза с МЛУ 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 различных противотуберкулезных учреждений г.

Санкт-Петербурга. Дана общая характеристика больных – подробно представлена демографическая и клиническая характеристика 91 пациента с впервые выявленным туберкулезом легких, с подтвержденной молекулярно-генетическими методами МЛУ МБТ. Больные были разделены на две группы, которые были сопоставимы по основным признакам. Детально описаны методы исследования, применявшиеся в работе: методы этиологической и лучевой диагностики, методы лечения и оценки безопасности химиотерапии, а также разработанный метод оценки эффективности химиотерапии. Данные исследования интерпретированы статистически грамотно с использованием современных методов. Корректная математическая обработка позволила автору получить достоверные результаты.

**Глава 3** посвящена изучению эффективности лечения туберкулеза с МЛУ МБТ при включении Трр в схему химиотерапии в течение шести месяцев интенсивной фазы в комбинации с пятью ПТП согласно спектру лекарственной чувствительности возбудителя. Наиболее актуальными результатами данной главы являются показатели прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада на разных сроках обследования в обеих группах. Установлено, что прекращение бактериовыделения отмечалось уже через два месяца лечения достоверно чаще в основной группе, чем в группе сравнения (в 64,2% - I и в 44,1% - II). I группе, чем без его применения в группе сравнения (в 64,2% - I и в 44,1% - II). Также достоверно чаще закрытие полостей распада наблюдалось через два месяца в группе, получавшей в схеме химиотерапии Трр, чем в группе стандартной химиотерапии (28,5% против 14,7%).

Особый практический интерес представляет разработанная автором индексная оценка эффективности терапии туберкулеза легких с использованием балльной шкалы на основании комплекса критериев. В данном исследовании был проведен расчет индексов с учетом разработанной модели индексной оценки эффективности лечения больных туберкулезом с

МЛУ МБТ, которым в схему химиотерапии был включен Трр. Было показано, что в группе пациентов, где в течение шести месяцев интенсивной фазы терапии применялся Трр, высокий индекс эффективности основного курса лечения туберкулеза легких с МЛУ МБТ определялся на 22% чаще, чем в группе без его применения.

В главе 4 автором изучена безопасность применения препарата Трр в лечении туберкулеза легких со МЛУ МБТ, а также проведено сравнение побочных реакций у пациентов обеих групп. Было установлено, что в группах сравнения нежелательные явления регистрировались с одинаковой частотой (в 86,5% случаев – в I группе и в 80,0% – во II группе) и характеризовались легкой и средней степенью тяжести. Достоверно чаще преобладали нежелательные явления со стороны эндокринной системы в I группе, на фоне применения Трр, и изменения со стороны скелетно-мышечной системы – в группе сравнения (II). Во второй группе в два раза чаще зафиксированы изменения со стороны гепатобилиарной системы (31,2% (I) против 60,7% (II)) и со стороны желудочно-кишечного тракта (40,6% (I) против 64,2% (II)).

Автор получила новые знания, которые позволили разработать и предложить новый алгоритм применения Трр в схеме комбинированной химиотерапии туберкулеза легких с МЛУ МБТ с учетом данных анамнеза пациентов и уровня гормонов щитовидной железы, что имеет несомненную практическую значимость.

**Заключение** отражает основные выводы по главам и соотносит их с литературными источниками. Выводы обоснованы и подтверждены результатами исследований. Сформулированные Чернохаевой И.В. выводы и практические рекомендации логично вытекают из результатов исследования, имеют несомненную научно-практическую значимость для повышения эффективности лечения туберкулеза с МЛУ МБТ путем применения нового ПТП Трр.

Диссертация изложена понятным языком, написана грамотно, читается с большим интересом, оформлена в соответствие с необходимыми требованиями. Иллюстративная база в виде статистических таблиц, рисунков и диаграмм обеспечивает наглядность представленного материала. Автореферат работы имеет традиционную структуру и полностью отражает содержание диссертации, соответствует требованиям ВАК РФ.

Диссертационное исследование вызывает неподдельный профессиональный интерес. Принципиальные замечания к диссертационной работе Чернохаевой И.В. отсутствуют.

**Заключение.** Таким образом, диссертационная работа Чернохаевой Ирины Владиславовны «Эффективность применения тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората в лечении туберкулеза с множественной 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 множественной лекарственной устойчивостью возбудителя.

Диссертация Чернохаевой Ирины Владиславовны «Эффективность применения тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората в лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя» соответствует всем требованиям п.9 Постановления Правительства РФ «О порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 № 842, предъявляемым к диссертациям, а сам диссертант заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия.

31 октября 2017 года.

Официальный оппонент:

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



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](mailto:msmsu@msmsu.ru)

Сайт: [www.msmsu.ru](http://www.msmsu.ru)

13.11.2017

Подпись профессора Мишина В.Ю. УДОСТОВЕРЯЮ:



Ученый секретарь университета МГМСУ им. А.И. Евдокимова,  
доктор медицинских наук,  
профессор



Васюк Юрий Александрович

13.11.2017

