

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ТУБЕРКУЛЕЗА»  
(ФГБНУ «ЦНИИТ»)**

107564, Яузская аллея, д. 2, Москва

Тел.: 8(499)785-90-19;

8(499)785-91-36,

Факс: 8(499)785-91-08

[www.critub.ru](http://www.critub.ru)

e-mail: [cniit@ctri.ru](mailto:cniit@ctri.ru)

№ 89-1045

« 03 » ноября 2017 г.

"УТВЕРЖДАЮ"

Директор ФГБНУ

«Центральный НИИ туберкулеза»

д.м.н., профессор

Эргешов Атаджан Эргешович

" 11 " 2017 г.



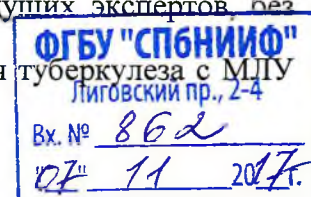
### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

**о научно-практической значимости диссертационной работы Чернохаевой Ирины Владиславовны на тему «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**

#### **Актуальность темы выполненной работы**

Диссертация Чернохаевой И.В., представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, посвящена актуальной проблеме лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких со множественной лекарственной устойчивостью микобактерий. Автором представлен обзор литературных источников в международных и отечественных изданиях по существующей проблеме. Также приведены возможные причины низкой эффективности лечения туберкулеза легких с лекарственной устойчивостью возбудителя.

Несмотря на прилагаемые в мире усилия по снижению показателя заболеваемости туберкулезом, неуклонно растет число случаев с лекарственной устойчивостью микобактерий, особенно среди впервые выявленных больных с бактериовыделением. Это является одной из основных причин низкой эффективности лечения всех форм туберкулеза. По мнению ведущих экспертов, без внедрения новых противотуберкулезных препаратов глобальная эпидемия



МБТ продолжит нарастать. Создание и клинические испытания новых препаратов, влияющих на жизнедеятельность *M. tuberculosis*, являются одним из приоритетных направлений в борьбе со смертоносной инфекцией во всем мире, в том числе и в России.

Благодаря усилиям целой команды российских специалистов, в Российской Федерации был разработан и успешно прошел доклинические и клинические фазы исследования новый противотуберкулезный препарат с туберкулостатической активностью отечественного производства тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат (Трр), по результатам которых был зарегистрирован. На основании полученных ранее данных об эффективности и безопасности препарат был рекомендован для лечения туберкулеза со множественной лекарственной устойчивостью микобактерий.

Изучение результатов лечения впервые выявленных больных с туберкулезом легких со множественной лекарственной устойчивостью МБТ, которым в схему полихимиотерапии был включен исследуемый препарат (Трр) в течение всей интенсивной фазы, а также оценка всех побочных реакций на фоне применения препарата, обуславливают актуальность и востребованность проведенного исследования.

#### **Степень обоснованности научных положений, сформулированных в диссертации**

При подготовке и проведении исследования использовалась стандартная для диссертационного исследования методология, а также была обоснована актуальность темы, сформулирована цель исследования и определены соответствующие ей задачи. Автор выдвигает свой собственный метод, основанный на разработанной индексной оценке эффективности терапии туберкулеза легких, в основу которого положен расчет нескольких индексов, отражающих динамику основных критериев эффективности, оцененных по балльной шкале.

Полученные данные основаны на анализе результатов лечения больных туберкулезом легких, бактериовыделителей со множественной лекарственной устойчивостью микобактерий по данным методов этиологической диагностики (n=91), поступивших для лечения туберкулеза в терапевтические отделения ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, СПб ГБУЗ «Пушкинский противотуберкулезный диспансер», СПб ГБУЗ «Городская туберкулезная больница № 2» до начала 2015 года.

Представленные в теоретической и практической части положения диссертации отражают степень достоверности результатов проведенных исследований. Статистическая обработка

материала соответствует поставленным задачам.

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

Автором впервые получены данные об эффективности лечения больных туберкулезом легких со множественной лекарственной устойчивостью микобактерий (МЛУ МБТ) при применении тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората (Трр) в течение шести месяцев интенсивной фазы и выполнен сравнительный анализ между двумя сопоставимыми по основным признакам группами (с включением в схему полихимиотерапии препарата и без его включения). В большинстве случаев уменьшение респираторной симптоматики и купирование симптомов интоксикации было зафиксировано к двум месяцам химиотерапии. По одному из основных критериев эффективности, а именно абациллированию, было показано, что применение нового противотуберкулезного препарата тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората в течение шести месяцев в комбинации с препаратами первого и второго ряда позволяет достигнуть прекращения бактериовыделения через два месяца лечения достоверно чаще, чем без его применения (в 64,2% - в основной группе и в 44,1% - в группе полостей распада положительная динамика отмечалась достоверно чаще в два месяца обследования, чем через шесть месяцев лечения (28,5% против 66,6%), далее положительная динамика сохранялась к восьми месяцам (28,5% против 74,0%) терапии.

В исследовании была впервые выполнена индексная оценка эффективности химиотерапии с включением тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората при лечении туберкулеза со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя и показано, что высокая эффективность лечения зарегистрирована к окончанию основного курса терапии в I группе в 88% случаев и средний показатель ИЭТ составил 20 баллов (соответствует значению высокого), что выше, чем в группе сравнения на 20%.

Весьма значительный научный интерес представляют полученные результаты по изучению безопасности применения Трр в течение шести месяцев в комбинации с противотуберкулезными препаратами первого и второго ряда. Было проведено сравнение спектра нежелательных явлений (НЯ) схемы терапии с включением Трр и без его назначения, а именно доказано отсутствие увеличения числа НЯ на фоне приема Трр, получены новые данные о развитии гипотиреоза первой и второй степени тяжести в схеме химиотерапии с тиоуреидоиминометилпиридиния

перхлоратом после двух месяцев лечения.

Чернохаевой И.В. доказано, что наиболее частые нежелательные явления в основной группе отмечались со стороны эндокринной системы и выражались в нарушениях функции щитовидной железы, т.е. в развитии лекарственного гипотиреоза. Максимальный пик отклонения гормонов щитовидной железы был зафиксирован к четверем месяцам. Данная нежелательная реакция не была описана ранее во время проведения клинических исследований, так как пациенты принимали препарат в течение трех месяцев. Следует отметить, что все реакции имели среднюю степень тяжести и купировались после назначения заместительной терапии, что не потребовало отмены терапии. На основании полученных знаний, впервые предложен алгоритм применения препарата Трр в комбинации с противотуберкулезными препаратами первого и второго ряда в лечении туберкулеза с МЛУ МБТ.

#### **Значимость для науки и практики результатов, полученных автором диссертации**

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что теоретические выводы определяют целесообразность включения нового противотуберкулезного препарата в схему терапии, так как это позволяет достичь эффективности лечения в более ранние сроки, уже к двум месяцам, и может сократить сроки интенсивной фазы и пребывание пациента в стационаре.

Важное научное и практическое значение имеют полученные на доказательном уровне знания об эффективности лечения туберкулеза легких со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя путем применения Трр в течение шести месяцев интенсивной фазы терапии, а также, что не менее важно, новые данные о результатах лечения по окончании всего курса химиотерапии (18 месяцев).

Полученные в результате настоящего исследования данные позволили дать практические рекомендации по особенностям применения исследуемого препарата и сформировать новый подход в назначении и коррекции возможных нежелательных реакций у пациентов со множественной лекарственной устойчивостью МБТ на фоне применения тиюреидоиминометилпиридиния перхлората.

Значимость проведенного исследования подтверждена его внедрением в практику противотуберкулезных учреждений г. Санкт-Петербурга и Ленинградской области, а также в учебную программу дипломной подготовки врачей одного из ведущих медицинских

образовательных учреждений России.

### **Общая характеристика работы**

Рассматриваемая диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «СПб НИИФ» Минздрава России. Работа изложена на 138 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, глав собственных результатов (3-4 главы), заключения, выводов и списка литературы. Работа содержит 14 таблиц, 29 рисунков и 1 клинический пример. Список источников цитируемой литературы состоит из 203 работ (88 отечественных и 115 зарубежных).

Во введении обоснована актуальность темы, изложены цели, задачи и положения, выносимые на защиту.

Тема диссертации соответствует научной специальности.

Цель и задачи исследования изложены корректно, дизайн не вызывает критических замечаний. Обзор литературы является развернутым и полностью отражает современное состояние проблемы. Исследование было ретроспективно-проспективным с анализом материала в двух сопоставимых группах. Для решения поставленных задач автор обследовал 91 пациента с впервые выявленным туберкулезом легких с бактериовыделением и доказанной молекулярно-генетическими методами множественной лекарственной устойчивостью МБТ. Больные были разделены на группы: основная группа - с включением исследуемого препарата в схему лечения в течение шести месяцев и группа сравнения, получавшая стандартную схему с учетом лекарственной устойчивости МБТ. Соответствующий методический уровень исследования, применение корректных методов статистической обработки данных позволили получить достоверные результаты и научно обоснованные выводы.

Материалы собственных исследований автора состоят из двух глав, в которых последовательно проанализирована динамика основных критериев эффективности терапии (клинической картины, прекращения абациллирования, рентгенологических изменений) и проведен сравнительный анализ эффективности лечения между группами, а также детально изучена безопасность применения тиюреидоиминотетилпиридиния перхлората в течение интенсивной фазы терапии больных туберкулезом с МЛУ МБТ и проведен сравнительный анализ спектра побочных реакций в группах.

Полученные автором данные детально отражены в представленных таблицах и рисунках.

При статистической обработке первичного материала использованы преимущественно методы сравнительного анализа.

В главе «Обсуждение результатов» диссертант детально проанализировала выявленные ею факты. Выводы и практические рекомендации изложены в строгом соответствии с полученными результатами.

#### **Обоснованность и достоверность положений, выводов и рекомендаций работы.**

Обоснованность и достоверность выдвинутых в работе положений подтверждается адекватным дизайном, соответствием задачам исследования примененных методов, качественной статистической обработкой данных. Высокая точность результатов достигнута тем, что для оценки эффективности лечения использовались современные бактериологические методы и лучевой диагностики. В лечении больных использовались соответствующие клиническим рекомендациям принципы этиотропной терапии. Кроме того, большинство исследований было выполнено на базе одного ведущего учреждения.

Все изложенное убеждает в обоснованности и достоверности положений и выводов данной работы.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты работы в настоящее время используются в учебном процессе кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Первого СПб ГМУ им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, а также внедрены в практику работы ГБУЗ «Городская противотуберкулезная больница №2», ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, СПб ГБУЗ «Пушкинский противотуберкулезный диспансер», ГБУЗ ЛО "Сланцевская МБ".

Результаты исследования целесообразно применять в практической деятельности противотуберкулезных учреждений для лечения больных туберкулезом легких со множественной лекарственной устойчивостью МБТ. Материалы диссертации рекомендуется использовать в учебном процессе при преподавании фтизиатрии студентам медицинских ВУЗов, интернам, клиническим ординаторам и слушателям курсов переподготовки и усовершенствования врачей.

#### **Соответствие автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат имеет традиционную структуру и полностью соответствует содержанию

диссертации. Принципиальных замечаний по диссертационной работе Чернохаевой И.В. нет.

Принципиальных замечаний к работе нет. Учитывая, что диссертация посвящена внедрения в практику нового инновационного лекарственного препарата желательным было бы указать в названии диссертации, что исследования проводилось у впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя.

### Заключение

Диссертационная работа является законченной и выполнена автором самостоятельно на достаточном научном уровне. Работа написана литературным языком, грамотно, стиль изложения доказательный. Диссертационная работа содержит достаточное количество исходных данных, имеет пояснения, рисунки, графики, пример и необходимые расчёты. По каждой главе и работе в целом имеются выводы. Основные этапы работы, выводы и результаты представлены в автореферате. Автореферат соответствует основному содержанию диссертации.

Таким образом, диссертация Чернохаевой И.В. является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи повышения эффективности лечения туберкулеза легких со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, имеющей значение для развития фтизиатрии, что соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.01.16 - фтизиатрия.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании Ученого совета, протокол № 10 от 27 октября 2017 г.

Романов Владимир Викторович  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий отделом фтизиатрии  
ФГБНУ «ЦНИИТ»

Подпись Романова В.В. заверяю  
Ученый секретарь ФГБНУ «ЦНИИТ»  
кандидат биологических наук  
03.11.2017



Г.С. Шепелькова