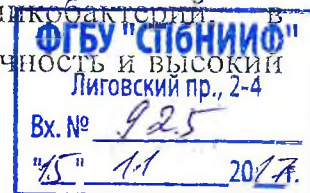


ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Морозовой Татьяны Ивановны, заведующей кафедрой ИДПО Федерального Государственного бюджетного образовательного учреждения Высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» 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 проведенного Чернохаевой И.В. исследования вызвана общемировой проблемой распространения множественной лекарственной устойчивости как у впервые выявленных больных туберкулезом, так и в контингентах диспансерного наблюдения. По данным глобального доклада ВОЗ, в 2016 году зарегистрировано 600 тыс. новых случаев заболевания с устойчивостью к рифампицину (самому эффективному препарату первой линии), из которых 490 тыс. были случаями со множественной лекарственной устойчивостью МЛУ (микобактерий туберкулеза). К сожалению, на сегодняшний день Российская Федерация относится к числу трех стран, на долю которых приходится почти половина из этих случаев. Клиническое излечение больных с МЛУ ТБ в три раза ниже, чем при ТБ с сохраненной чувствительностью возбудителя к противотуберкулезным препаратам. Недостаточная эффективность лечения, в свою очередь, влияет на общие результаты по оказанию противотуберкулезной помощи населению. Одним из путей решения данной проблемы является создание и внедрение в практику новых лекарственных средств, оказывающих антимикробное действие на возбудитель туберкулеза. В настоящее время в мире одновременно проходят клинические исследования различных противотуберкулезных препаратов. Один из них – новый отечественный препарат перхлозон (действующее вещество – тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат -Трр), который по сравнению с другими средствами, подавляющими активность микобактерий, в доклинических исследованиях показал минимальную токсичность и высокий



уровень эффективности. Изучение возможности применения нового препарата у больных туберкулезом со множественной лекарственной устойчивостью микобактерий, сравнение со стандартными схемами химиотерапии, выявление возможных побочных реакций на фоне его применения в течение интенсивной фазы терапии – всё это является весьма актуальным для практической фтизиатрии и послужило основой проводимого диссертационного исследования.

Диссертационное исследование выполнено в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации и состоит из введения, целей и задач, обзора литературы по данной проблеме, материалов и методов, результатов собственных исследований (главы 3 и 4), заключения, выводов и практических рекомендаций.

Автором грамотно раскрыт вопрос актуальности выбранной темы, её научная и практическая значимость, четко определены основные цели и задачи работы, а также объект исследования.

Целью диссертационного исследования явилось повышение эффективности лечения туберкулеза легких со множественной устойчивостью микобактерий путем применения в схеме терапии тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората. Здесь можно сделать замечание, что врачи лечат не болезнь, а больного человека.

Задачи диссертационного исследования определены в соответствии с поставленной целью и имеют теоретическое и практическое значение.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций. Для достижения поставленной цели автором были сформулированы четыре основных положения. Обоснованность и достоверность научных положений обеспечена тем, что автор корректно использует известные научные методы оценки полученных результатов, выводов и рекомендаций. С целью решения поставленных задач был проведен анализ сведений анамнеза, сопутствующей патологии, физикального осмотра, клинических, микробиологических и рентгенологических методов. Исследование является ретроспективно-проспективным. Результаты исследования основаны на данных, полученных при обследовании 72 больных с впервые выявленным туберкулезом легких со множественной устойчивостью МБТ. Также был проведен статистический

анализ материала с расчетом наиболее важных статистических показателей, в том числе расчет относительного шанса и риска развития нежелательных явлений на фоне применения перхлорона.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Новизна результатов рецензируемой научной работы складывается из нескольких основных компонентов:

- впервые исследовано применение нового противотуберкулезного препарата в течение интенсивной фазы химиотерапии (шесть месяцев) у сложной группы больных туберкулезом, имеющих резистентность к основным этиотропным средствам.

- автором предложен оригинальный метод оценки результативности терапии туберкулеза легких – с помощью разработанного в ходе исследования индекса оценки эффективности терапии путем расчета комплекса определенных критериев. Такая количественная тактика выполнена впервые, и по результатам ее применения в проведенном исследовании была показана высокая эффективность лечения к окончанию основного курса терапии в I группе в 88% случаев, что выше, чем в группе сравнения на 20%;

- впервые детально изучена переносимость исследуемого препарата, выделены и описаны все побочные реакции на фоне его применения. Чернохаевой Ириной Владиславовной были получены новые данные о безопасности применения тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората (Трр) в течение шести месяцев химиотерапии. Автор доказала, что на фоне применения Трр не происходило увеличение нежелательных явлений в сравнении с группой контроля, при этом достоверно чаще в основной группе определялись нежелательные явления со стороны щитовидной железы (гипотиреоз), которые купировались назначением корректирующей терапии и не требовали отмены химиотерапии;

- на основании полученных данных автором разработан алгоритм применения препарата Трр в комбинации с противотуберкулезными средствами первого и второго ряда в лечении больных туберкулезом с МЛУ МБТ.

Не смотря на явную новизну исследования, она не подтверждена патентами, полезными моделями, рационализаторскими предложениями,

методическими рекомендациями, что позволяет высказать пожелание устранить в будущем этот пробел.

Значимость для науки и практики, полученных автором диссертации результатов. Результаты диссертационной работы представляют теоретическую значимость, так как полученные автором новые знания свидетельствуют о возможности включения нового противотуберкулезного препарата отечественного производства – перхлозона в схему полихимиотерапии больных туберкулезом легких со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Доказано, что включение исследуемого препарата не вызывает большего числа нежелательных явлений, чем в группе сравнения. На фоне перхлозона возможно развитие отклонений в работе щитовидной железы, но они успешно купируются назначением корригирующей терапии и, что немаловажно, не требуют отмены проводимого лечения, не нарушая таким образом основные принципы ведения больных туберкулезом.

Общая характеристика работы. Рассматриваемая диссертационная работа выполнена с набором клинического материала на базе различных противотуберкулезных учреждений г. Санкт-Петербурга.

Диссертация Чернохаевой И.В. имеет общепринятую структуру и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов, положенных в основу проводимых исследований, результатов собственных исследований, изложенных в главах 3 и 4, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа изложена на 138 страницах, содержит 14 таблиц, иллюстрирована 29 рисунками и клиническим примером. Список литературы включает 88 отечественных и 115 зарубежных источников.

Во введении обоснована актуальность темы исследования, степень ее разработанности в литературе, определены цель и задачи работы, раскрыта научная новизна и практическая значимость, основные моменты методологии, а также положения, выносимые на защиту, степень личного вклада автора, данные по апробации и внедрению результатов исследования в практику.

В первой главе, состоящей из трех подразделов, на основании анализа научных трудов отечественных и зарубежных авторов дано представление о механизмах формирования лекарственной устойчивости возбудителя, причинах низкой эффективности лечения больных

туберкулезом со множественной лекарственной устойчивостью микобактерий и путей поиска новых противотуберкулезных препаратов.

Вторая глава работы посвящена описанию дизайна ретроспективно-проспективного исследования с включением 91 пациента с впервые выявленным туберкулезом легких со множественной лекарственной устойчивостью микобактерий на основании молекулярно-генетического обследования больных.

Автор отмечает, что в половине случаев пациенты имели сопутствующую патологию (51,6%). При этом до включения в исследование не отмечено случаев патологии со стороны эндокринной системы, они появились в процессе наблюдения. В структуре клинических форм заболевания преобладал инфильтративный (57,1%) и фиброзно-кавернозный (22,1%) туберкулез легких.

Был проведен анализ результатов лечения 72 пациентов, которые получали сопоставимые по числу препаратов схемы противотуберкулезной терапии с включением Трр в течение шести месяцев интенсивной фазы терапии и без его применения, далее- из пяти препаратов в фазе продолжения терапии до 18 месяцев основного курса лечения. Две группы пациентов формировались с помощью метода рандомизации: I группа - с включением в состав комплексной химиотерапии тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората (Трр) в интенсивной фазе в течение шести месяцев (n=37); II группа – пациенты, получавшие только препараты по спектру лекарственной устойчивости МБГ (n=35). Больные в группах были сопоставимы между собой по возрасту, клиническим формам заболевания, по спектру лекарственной чувствительности МБГ и наличию сопутствующей патологии. Всем наблюдаемым в течение всего периода лечения через 2, 4, 6, 8, 12 и 18 месяцев проводилось контрольное обследование с целью сравнения эффективности и безопасности применяемых схем терапии.

В третьей главе проведено сравнение основных показателей эффективности в группах наблюдения. Доказано, что прекращение бактериовыделения отмечалось уже через два месяца лечения достоверно чаще в основной группе, чем в группе сравнения (64,2% и 44,1% соответственно). По другому основному критерию эффективности лечения – «закрытию полости распада» положительный результат через два месяца химиотерапии также достоверно чаще наблюдался в основной группе, чем в группе контроля (28,5% против 14,7%, где $\chi^2 = 4,01$, $p < 0,05$).

В исследовании с применением разработанной электронной программы «Оценка эффективности терапии туберкулеза легких» выполнена сравнительная оценка результатов лечения больных туберкулезом с МЛУ МБТ в двух группах по индексу эффективности терапии (ИЭТ) в течение основного курса лечения. Установлено, что к окончанию основного курса высокий ИЭТ в I группе определялся на 22% чаще, чем в группе сравнения (88,0% (I) против 66,7% (II)), что свидетельствует о необходимости включения перхлозона в состав набора химиопрепаратов для лечения больных в рамках IV и V режимов. В настоящее время мероприятия по лечению больных туберкулезом регламентированы Приказом МЗ РФ № 951 от 29.12.2014г. «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания». Перхлозон не входит в схемы лечения пациентов с МЛУ и ШЛУ туберкулезом. Но перхлозон поименован в Перечне жизненноважных препаратов, согласно Распоряжениям Правительства РФ №2724-р от 26.12.2015г., №2885 от 28.12.2016г., №2323 от 23.10.2017г.. Отсюда следует важный вывод – необходимо дополнить Федеральные клинические рекомендации препаратом перхлозон в составе комбинированной терапии с целью повышения результативности лечения.

В четвертой главе представлены результаты исследования безопасности применения Трр в течение интенсивной фазы химиотерапии, а также сравнение спектра нежелательных явлений (НЯ) в группах сравнения.

В обеих группах были зафиксированы нежелательные явления со стороны гепатобилиарной системы (в I группе – 31,2%, во II группе – 60,7%) и со стороны желудочно-кишечного тракта (в I группе – 40,6%, во II группе – 64,2%). Однако достоверно чаще преобладали НЯ со стороны эндокринной системы ($p < 0,01$) в I группе и изменения со стороны скелетно-мышечной системы – во II группе. Нежелательные явления со стороны функции щитовидной железы имели первую и вторую степень тяжести (т.е. не вызывали трудностей в повседневной деятельности и самообслуживании); при этом отмены исследуемого препарата или изменения схемы его приема не потребовалось ни в одном случае.

Важным аспектом работы является предложение алгоритма, который может быть применен во фтизиатрической службе и определяет порядок назначения нового противотуберкулезного препарата у больных туберкулезом с МЛУ МБТ, в том числе и на фоне гипотиреоза.

По полученным данным было опубликовано 11 научных работ, из них 5 публикаций – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, 3 - в международных изданиях. Автором доложены результаты исследования конференциях различного уровня, в том числе международного.

Автореферат работы имеет традиционную структуру и полностью соответствует содержанию диссертации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы. Результаты выполненной работы актуальны, обладают научной и практической новизной. Необходимо внедрение полученных знаний в практическое здравоохранение. Представляется целесообразным использование полученных данных в практической деятельности противотуберкулезных учреждений с целью успешного лечения больных туберкулезом с МЛУ МБТ. Основные положения диссертации внедрены в практику работы ГБУЗ «Городская противотуберкулезная больница №2», ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, СПб ГБУЗ «Пушкинский противотуберкулезный диспансер», ГБУЗ ЛО "Сланцевская МБ", а также в учебный процесс кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Первого СПб ГМУ им. академика И.П. Павлова» Минздрава России.

Рекомендации по использованию материалов диссертационной работы в учебных целях. Полученные результаты целесообразно использовать в лекционном курсе и при проведении практических занятий на циклах повышения квалификации врачей-фтизиатров.

Заключение.

Диссертационное исследование Чернохаевой И.В. на тему «Эффективность применения тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората в лечении туберкулеза со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение важной практической задачи – повышение эффективности лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя органов дыхания и имеющей существенное значение для фтизиатрии.

Диссертационная работа Чернохаевой И.В. по актуальности, научной новизне и практической значимости соответствует требованиям пункта 9

