

17.10.2019 № 558
На _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ

директор

ИГМАПО – филиал ФГБОУ ДПО

РМАНПО Минздрава России

д. м. н., профессор

Владимир Викторович Шпрах

« 17 » октября 2019 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

о научно-практической ценности диссертации

Щегерцова Дмитрия Юрьевича

«Неблагоприятные побочные реакции химиотерапии у больных множественно лекарственно-устойчивым туберкулезом легких», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности: 14.01.16 – фтизиатрия

Актуальность темы исследования.

В настоящее время на фоне снижения основных эпидемиологических показателей по туберкулезу все более остро встает проблема множественной лекарственной устойчивости возбудителя. В 2017 году оценочные данные ВОЗ свидетельствуют о выявлении 480 000 новых случаев туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и 100 000 - с устойчивостью к рифампицину. За последнее десятилетие удельный вес впервые выявленных больных туберкулезом с МЛУ в РФ вырос более чем в два раза, около половины контингентов выделяют МБТ с МЛУ.

Эффективность лечения больных туберкулезом с МЛУ МБТ, по данным ВОЗ, составляет 54 %. Одной из причин низкой эффективности лечения является плохая переносимость противотуберкулезных препаратов. Побочные реакции, возникающие при химиотерапии туберкулеза способствуют прерыванию лечения.

Отечественные и зарубежные исследователи показывают, что нежелательные явления возникают у 60 – 80% больных с МЛУ-туберкулезом. В настоящее время происходит пересмотр подходов к лечению таких пациентов, появляется опыт включения новых противотуберкулезных препаратов в схемы лечения. Важной задачей при этом является увеличение приверженности пациентов к химиотерапии за счет уменьшения побочных эффектов препаратов.

Накопление опыта применения нового противотуберкулезного препарата «бедаквилин», анализ эффективности, переносимости его в сочетаниями с другими препаратами второго ряда продолжаются. В научной литературе не найдено сведений о сравнительном анализе нежелательных побочных реакций при лечении больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя без включением бедаквилина и с его использованием. Все это обуславливает актуальность диссертационного исследования Дмитрия Юрьевича Щегерцова «Неблагоприятные побочные реакции химиотерапии у больных множественно лекарственно-устойчивым туберкулезом легких».

Оценка новизны, достоверность и ценность полученных автором результатов.

Автор поставил перед собой цель - провести сравнительный анализ частоты, спектра неблагоприятных побочных реакций, возникающих при химиотерапии без и с включением бедаквилина у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя для определения влияния их на течение заболевания и эффективность лечения.

По результатам обследования 523 больных туберкулезом с МЛУ возбудителя автором был проведен сравнительный анализ спектра неблагоприятных побочных реакций (НПР) и тяжести их течения. У 500

пациентов лечение проводилось без бедаквилина, из них 437 человек имели одну или несколько нежелательных реакций, а 63 человека не имели побочных реакций. Важным разделом диссертационного исследования явилось изучение НПР у 23 пациентов, развивавшихся при использовании режимов химиотерапии с включением нового противотуберкулезного препарата бедаквилина и без него.

В диссертационном исследовании подробно рассмотрены НПР при лечении пациентов по IV режиму химиотерапии. На основании результатов комплексного обследования, детализации жалоб пациентов собраны сведения о 2504 симптомов и данных лабораторных показателей, указывающих на развитие той или иной побочной реакции. Выделены следующие виды побочных реакций: гастроинтестинальные, гепатотоксические, нейротоксические (со стороны ЦНС и периферических нервов), метаболические, аллергические, офтальмологические, ототоксические симптомы, эндокринопатии, нефротоксичность.

В работе показана частота и тяжесть побочных реакций, связь их с разными схемами противотуберкулезной терапии. Например, сочетание ПАСКа и пиразинамида значительно увеличивало риск побочных реакций. Проведено сравнение исходов туберкулеза у больных, имевших и не имевших побочные реакции. Выявлено, что существенного влияния НПР на исходы заболевания не оказывали.

Диссертант установил, что по сравнению с традиционными противотуберкулезными препаратами (ПТП), включение бедаквилина в схемы лечения больных МЛУ-туберкулезом приводит к увеличению частоты гепатотоксических и аллергических НПР, а также периферических нейропатий. Тяжелые гепатотоксические реакции, а также умеренно выраженные аллергические и периферические нейротоксические реакции ассоциируются с одновременным применением бедаквилина и фторхинолонов.

Автор показал также, что НПР в виде периферических нейропатий в три раза чаще встречаются у пациентов с неблагоприятными исходами заболевания в группе без приема бедаквилина.

Совокупность гастроинтестинальных, гепатотоксических, нейротоксических НПР, гиперурикемии удлиняют сроки проведения химиотерапии.

Эффективность химиотерапии больных МЛУ ТБ с включением бедаквилина выше, так как прекращение бактериовыделения наступает в первые три месяца лечения и регистрируется у подавляющего числа пациентов, тогда как без него только у половины пациентов.

Таким образом, диссертационное исследование Д.Ю. Щегерцова обладает несомненной научной ценностью и новизной, выводы сделаны на основании большого числа наблюдений на основании адекватных методов статистической обработки.

Обоснованность научных положений и выводов.

Научные положения выдвинуты на основе статистической обработки и анализа большого объема клинических наблюдений – 523 пациента. Показано, что при лечении больных туберкулезом легких с МЛУ возбудителя неблагоприятных побочных реакций развиваются у подавляющего числа пациентов (87,4 %). В соответствии с предложенной автором группировкой НПР, чаще выявляются гастроинтестинальные, гепатотоксические и нейротоксические побочные реакции, и гиперурикемия. У 79,4 % больных развивались НПР легкой и умеренной степени тяжести, у 19,6 % – тяжелые, у 0,8 % случаев – тяжелые, требовавшие полной отмены лечения.

Установлено, что редко встречающимися НПР при лечении больных туберкулезом легких с МЛУ были: гипокалиемия (14,4 %), снижение зрения (12,5 %), гипотиреоз (14,4 %), нефротоксичность (11,2 %) и периферическая полинейропатия (2,8 %).

Включение в IV режима химиотерапии бедаквилина приводит к увеличению количества неблагоприятных побочных реакций на одного больного с 5 до 7. Спектр побочных реакций в группах пациентов получающих в схеме противотуберкулезного лечения бедаквилин и не получающих бедаквилин не различается. Частота возникновения гепатотоксических, аллергических НПР и периферических нейропатий выше среди пациентов,

получавших бедаквилин. Гепатотоксические реакции в большинстве случаев связаны с совместным применением бедаквилина и фторхинолонов. Частота тяжелых побочных реакций при использовании режимов химиотерапии с включением бедаквилина не имеет отличий, жизнеугрожающие НПР и кардиотоксические побочные эффекты при включении в режим химиотерапии бедаквилина не отмечены в диссертационном исследовании.

Автору удалось установить, что неблагоприятные побочные реакции тяжелой степени, требовавшие отмены препаратов и медикаментозного купирования побочных явлений, ассоциированы с неудачами в лечении больных туберкулезом легких с МЛУ. Сочетание трех и более видов неблагоприятных побочных реакций значительно увеличивает длительность химиотерапии МЛУ-туберкулеза. Использование бедаквилина в схемах лечения больных туберкулезом легких с МЛУ позволяет достичь благоприятного исхода в большинстве случаев.

Степень достоверности

Для решения поставленных задач исследования проведен ретроспективный анализ клинических данных 523 больных с МЛУ туберкулезом. Схемы лечения сформированы на основании данных о лекарственной чувствительности МБТ к ПТП и соответствующими Федеральными клиническими рекомендациями. Достоверность полученных в диссертационной работе результатов подтверждается методами диагностики, которые соответствуют поставленным задачам исследования. Оценка развития НПР и эффективности лечения подтверждена статистическим анализом. Для проведения статистической обработки использовали подсчет среднего значения M , стандартного отклонения σ , медианы Me и квантилей Q_1 и Q_3 . Достоверность различий в двух независимых группах количественных данных проверяли при помощи U-критерия Манна – Уитни. Для сравнения парных количественных признаков использовался ранговый критерий Вилкоксона. Для сравнения качественных признаков использовался критерий χ^2 . Пирсона. При наличии в сравниваемых данных значений ожидаемых частот меньше 5 значение критерия рассчитывалось с учетом поправки Йетса. Для сравнения

качественных признаков для малых выборок был использован точный тест Фишера. Доверительные интервалы рассчитывались по методу Уилсона. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности. Область диссертационного исследования включает выявление неблагоприятных побочных реакций, возникающих при химиотерапии множественно лекарственно-устойчивого туберкулеза, анализ взаимосвязей клинических признаков, комбинаций используемых противотуберкулезных препаратов с развитием и тяжестью побочных реакций. Исследованы разные схемы противотуберкулезного лечения, их эффективность лечения с учетом наличия и выраженности нежелательных побочных реакций. Указанная область исследования соответствует формуле специальности 14.01.16 – фтизиатрия (медицинские науки), а именно пункту 3 «Лечение туберкулеза органов дыхания».

Значимость результатов для медицинской науки и клинической практики.

Бедаквилин является новым противотуберкулезным препаратом и изучение его эффективности и безопасности является весьма актуальным на сегодняшний день. Автором установлено, что включение бедаквилина в схемы лечения больных туберкулезом с МЛУ способствует увеличению числа побочных реакций на одного пациента, выявлена наибольшая частота встречаемости гепатотоксических, аллергических НПР и периферических нейропатий, тогда как критического удлинения интервала QT и аритмий ни у одного больного не выявлено.

Показаны важные для практической работы врачей фтизиатров факты: неблагоприятные реакции легкой и средней степени тяжести существенно не влияют на исход туберкулеза, тогда как побочные реакции тяжелой степени способствовали удлинению сроков лечения. Включение в режим химиотерапии бедаквилина повышает его эффективность. Для определения правильной тактики лечения клиницистами значимыми результатами исследования является установление ассоциативной связи между применяемым лечением и развитием

у больных МЛУ туберкулезом нежелательных реакций: диспепсии и гепатотоксичности с ПАСК и пиразинамидом/этамбутолом, гипокалиемии с капремицином, нефротоксичности с капреомицином/канамицином, тяжелой ототоксичности с канамицином.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

Автор рекомендует основываться на исходном уровне в периферической крови АЛТ для прогнозирования риска возникновения тяжелых гепатотоксических побочных реакций у больных туберкулезом легких с МЛУ, получающих противотуберкулезную терапию, особенно где в схемах лечения используются бедаквилин и фторхинолоны. При повышении уровня АЛТ в два раза до начала лечения предлагается использовать гепатопротекторы.

Также диссертант предлагает особенно тщательно мониторировать возникновение и своевременно корректировать периферические нейропатии у больных туберкулезом легких с МЛУ на протяжении всего курса лечения, так как они сопряжены с неблагоприятным исходом лечения. При возникновении трех и более побочных реакций при химиотерапии у пациентов с туберкулезом легких с МЛУ необходимо динамическое наблюдение и эффективное устранение.

Исследователь дает конкретные рекомендации по предотвращению и купированию побочных реакций, вызванных циклосерином и ПАСК в комплексе с другими противотуберкулезными препаратами, поскольку эти реакции максимально выражены и полисимптомны.

Автор выявил возрастание эффективности лечения больных туберкулезом легких с МЛУ при включении бедаквилина и фторхинолонов.

Публикации. По теме диссертации опубликована 22 научных работы, в том числе 8 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой

степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 2 статьи в журнале, входящем в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

Соответствие автореферата содержанию диссертации. Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями п. 25 Положения о присуждении ученых степеней.

При изучении работы выявлены некоторые вопросы, которые стоило бы обсудить при защите работы:

1. Результаты Вашего исследования о большей частоте побочных реакций при включении в режим химиотерапии бедаквилина находятся в противоречии с данными отечественных исследователей, которые указывают на хорошую переносимость этого препарата. С чем это, на Ваш взгляд, связано?
2. Обращает внимание высокий удельный вес НПР у пациентов, вошедших в Ваше диссертационное исследование. Не могло ли быть это связано с имевшимися ранее симптомами (например, отрыжка, изжога, метеоризм) на фоне существующих заболеваний желудочно-кишечного тракта, трактуемыми как побочные явления?
- 3.

Закключение. Диссертация Щегерцова Дмитрия Юрьевича «Неблагоприятные побочные реакции химиотерапии у больных множественно лекарственно-устойчивым туберкулезом легких», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.16 – фтизиатрия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, содержится решение актуальной научной проблемы – выявления и мониторинга неблагоприятных побочных реакций при химиотерапии туберкулеза для

разработки оптимальных схем лечения больных туберкулезом с МЛУ.

Диссертационная работа Щегерцова Д.Ю. по актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 года № 842), предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.16 – фтизиатрия.

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на заседании кафедры туберкулеза и инфекционных болезней ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России 14 октября 2019 г. протокол № 8.

Отзыв составил:

Заведующая кафедрой туберкулеза и
инфекционных болезней ИГМАПО –
филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России доктор
медицинских наук, доцент

Е.Ю. Зоркальцева

Елена Юльевна Зоркальцева

ул. Красный проспект, д.52, г. Новосибирск, 630091

тел+7(383)2223204

e-mail: rectorngmu@yandex.ru



Подпись *Зоркальцевой Е.Ю.*
ЗАВЕРЯЮ *Ковальской Г.Н.*
Нач. отдела кадров

Подпись д. м. н., доцента Зоркальцевой Е.Ю. заверяю,
Ученый секретарь ИГМАПО –
филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России
д. м. н., профессор

Ковальская

Г.Н. Ковальская