

ОТЗЫВ

официального оппонента, заведующего кафедрой фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора Анны Владимировны Мордык на диссертацию Щегерцова Дмитрия Юрьевича на тему: «Неблагоприятные побочные реакции химиотерапии у больных множественно лекарственно-устойчивым туберкулезом легких», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – Фтизиатрия

Актуальность исследования сомнений не вызывает. Несмотря на снижение заболеваемости туберкулезом на территории Российской Федерации, он остается довольно распространенным инфекционным заболеванием. В последние годы особое значение придается ВИЧ-ассоциированному туберкулезу, и заболеванию, вызванному возбудителем с множественной и широкой лекарственной устойчивостью, так именно эти факторы могут служить препятствием к достижению целей, поставленных Всемирной Организацией Здравоохранения, по ликвидации туберкулеза к 2030 г.

Проблемы эффективности терапии туберкулеза не является в полной мере решенной, показатели эффективности лечения по результатам года химиотерапии не достигают контрольных, рекомендуемых значений. При этом, эффективность лечения заболевания, вызванного МБТ с множественной лекарственной устойчивостью значительно ниже, чем в условиях сохраненной чувствительности возбудителя в противотуберкулезным препаратам. Одной из причин не эффективности противотуберкулезного лечения является развитие явлений непереносимости отдельных компонентов химиотерапии, а это в свою очередь, усугубляет и другие факторы неэффективности, такие как приверженность к длительному лечению.

Режимы химиотерапии МЛУ-туберкулеза включают использование 6 противотуберкулезных препаратов, в них вводятся новые противотуберкулезные препараты, одним из них, высоко эффективным, является диарилхинолин бедаквилин. Представляет научный и практический интерес сравнение результатов лечения МЛУ-туберкулеза и анализа явлений непереносимости химиотерапии при использовании бедаквилина и без его включения.

В связи с вышеизложенным, диссертационное исследование Щегерцова

Дмитрия Юрьевича, посвященное изучению неблагоприятных побочных реакций противотуберкулезной химиотерапии множественно лекарственно-устойчивого туберкулеза, представляется весьма актуальным и своевременным.

Диссертационная работа построена по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы по направлению исследования, описания материала и методов исследования, главы, отражающей результаты собственных наблюдений автора, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, списка иллюстративного материала. Всего 204 страницы текста.

Обзор литературы написан на основе изучения 174 источников научной литературы, в том числе 68 отечественных и 106 зарубежных. Написан чётко, чувствуется, что автор владеет проблемой, имеет собственное мнение по ряду позиций, определяет не изученные или спорные вопросы, которые составили цель данного исследования.

Обзор литературы посвящен рассмотрению составляющих химиотерапии туберкулеза и непереносимости противотуберкулезного лечения. Во 1-й части литературного обзора приводится характеристика лекарственных средств, применяемых в лечении туберкулеза. В начале главы имеется довольно интересная историческая справка о начале эры антибактериальной терапии туберкулеза и ее развитии до наших дней, где последовательно раскрывается время и история создания отдельных противотуберкулезных препаратов. Кратко описывается препарат из группы диархинолинов, бедаквилин, появившийся в 2013 году, использование которого положено в основу сравнительной части диссертационного исследования. Приводятся данные о результатах лечения пациентов с МЛУ-туберкулезом с включением в схемы химиотерапии бедаквилина, эффективность лечения которых выше, чем при лечении без его использования, и достигает рекомендуемых результатов по прекращению бактериовыделения. Однако, автор считает, что имеющихся данных об использовании бедаквилина в схемах лечения МЛУ-туберкулеза недостаточно.

Следующие части литературного обзора посвящены рассмотрению неблагоприятных побочных реакций противотуберкулезных препаратов, в том числе при лечении множественно лекарственно-устойчивого туберкулеза. Во второй части обзора диссертант заявляет определение побочных реакций лекарственных средств и противотуберкулезных препаратов, однако не приводит его. Подробно раскрывает подходы к классификации побочных реакций лекарственных средств и противотуберкулезных препаратов, выделяет их основные виды, отдельное внимание уделяет их делению по степени тяжести.

Правильнее было название подглавы сформулировать как: Неблагоприятные побочные реакции противотуберкулезных лекарственных средств: виды, определения, оценка степени тяжести. Так как общее определение неблагоприятных побочных реакций отсутствует, а их отдельные виды подробно описываются и определяются.

В 3 части обзора литературы диссертант рассматривает частоту развития неблагоприятных побочных реакций при развитии МЛУ-туберкулеза, которая колеблется по данным различных авторов от 60 до 80%. Далее имеется анализ в табличной форме по отдельным видам побочных реакций с приведением препаратов-виновников, вызвавших их, в которой также демонстрируется довольно большой разброс их частоты по данным разных исследователей. Так, например, разброс частоты кардиотоксических реакций по данным разных авторов составляет от 0,4% до 10%, а артралгий и гиперурикемии более выражен – от 4% до 47%. Хотелось бы в подобной таблице видеть, каким авторам принадлежат крайние значения, жаль, что авторы приведены общим списком до начала таблицы, и заинтересованному лицу необходимо самостоятельно уточнять принадлежность тех или иных данных к определенным исследователям. Таблица представляет интерес при изучении, однако в последующем в материале главы приводятся данные Д.А. Ивановой (2017 г) о частоте гиперурикемии 61,6%, что не согласуется с верхней границей табличного значения. Использование табличных материалов не является общепринятым для литературных обзоров, однако выявленные незначительные противоречия не являются недостатком диссертационной работы.

Необходимость повышения эффективности лечения больных МЛУ-туберкулезом, обеспечиваемая включением в схемы химиотерапии новых противотуберкулезных препаратов, наличие противоречивых данных по частоте и видам неблагоприятных побочных реакций при химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза, сравнение побочных реакций на режимы химиотерапии МЛУ-туберкулеза с бедаквилином и плацебо, небольшое количество работ о сравнении режимов химиотерапии с включением бедаквилина и его отсутствием определяют актуальность, практическую значимость и научную новизну проведенного Щегерцовым Д.Ю. исследования, включающего детальное сравнение частоты, видов неблагоприятных побочных реакций на противотуберкулезные препараты и результатов лечения МЛУ-туберкулеза при использовании режимов химиотерапии без использования и с включением бедаквилина.

Цель исследования, сформулированная автором как проведение сравнительного анализа 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, полностью отражает идею исследования.

Задачи исследования вытекают из поставленной цели. В начале, автор изучает и сравнивает частоту, структуру, степень тяжести и сроки возникновения неблагоприятных побочных реакций у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя при проведении химиотерапии без и с включением бедаквилина. Затем, автор выявляет ассоциативные связи между наличием фоновых заболеваний, применяемыми противотуберкулезными препаратами и развившимися неблагоприятными побочными реакциями у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью в процессе лечения. Следующая задача заключается в оценке влияния неблагоприятных побочных реакций на длительность и исходы проводимой химиотерапии у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя заболевания. Четвертая задача заключается в проведении сравнительного анализа эффективности лечения больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в зависимости от включения в схему химиотерапии бедаквилина. Все задачи, поставленные автором, полностью разрешены.

Иллюстративный материал (51 таблицы, 21 рисунок), облегчает восприятие диссертации, дополняет сведения, изложенные в тексте.

Во 2-й главе представлена характеристика клинического материала, описание методов исследования. Дизайн работы заключался в сравнении двух когорт пациентов, одна из них, включавшая 500 пациентов, набрана ретроспективно, вторая, включавшая 23 пациента, создавалась в результате проспективного наблюдения. Имеются критерии включения-исключения для каждого этапа набора больных в группы. У всех пациентов, включенных в исследование, диагностирована множественная лекарственная устойчивость возбудителя заболевания. Диссертант подробно описывает методы клинического, рентгенологического, лабораторного исследования, приводятся критерии эффективности-неэффективности курса химиотерапии туберкулеза, описываются подходы к диагностике и регистрации развившихся побочных реакций

химиотерапии туберкулеза. В главе подробно описаны методики проведения статистической обработки данных. Схема дизайна исследования отсутствует.

Достаточный интерес представляют результаты собственных исследований авторы, отраженные в 3-й главе диссертации. В 1-й части 3-й главы диссертации приводятся данные о частоте, спектре и тяжести неблагоприятных побочных реакций при лечении множественно-лекарственно устойчивого туберкулеза, при этом анализируются данные по ретроспективно включенной в исследование когорте из 500 пациентов, у подавляющего большинства (87,4 %) из которых зарегистрированы явления непереносимости химиотерапии, с наибольшим количеством в первые два месяца интенсивной фазы, относящихся к легким или средней степени тяжести, устранимым реакциям. Наиболее частыми у больных МЛУ-туберкулезом были гастроинтестинальные, гепатотоксические и центральные нейротоксические неблагоприятные побочные реакции. В целом, увеличение количества препаратов в схеме вело к увеличению частоты неблагоприятных побочных реакций. Интересны полученные данные об отсутствии связи развития неблагоприятных побочных реакций химиотерапии от сопутствующих заболеваний, лишь исходно повышенный уровень трансаминаз связан с последующим развитием гепатотоксических реакций.

Во 2-й части результатов собственных наблюдений рассматривается влияние неблагоприятных побочных реакций на эффективность и сроки лечения больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя заболевания. Установлено, что лечение больных МЛУ-туберкулезом признано эффективным в 65,2 % случаев, и развившиеся неблагоприятные побочные реакции на противотуберкулезные препараты достоверно не увеличивали доли больных с неблагоприятным исходом заболевания. Однако, развитие трех и более реакций на противотуберкулезные препараты у пациента способствовало удлинению сроков его лечения. При этом, тяжелые и неустраняемые реакции на противотуберкулезные препараты были ассоциированы с неудачами в лечении больных МЛУ-туберкулезом. Много внимания уделяется ассоциации токсических периферических нейропатий с неэффективностью курса химиотерапии, при этом их частота в группе не

эффективно леченных больных составляет лишь 6,7%.

В 3-й части главы, отражающей результаты собственных исследований диссертанта, содержится анализ переносимости и эффективности химиотерапии больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью с включением бедаквилина. Интересны полученные данные об увеличении частоты устранимых и нетяжелых побочных реакций химиотерапии в связи с включением в нее бедаквилина и большая эффективность подобного режима, как по срокам так и по частоте абациллирования пациентов.

Глава снабжена наглядно иллюстрированным клиническим примером, способствующим лучшему восприятию материалов диссертации в части побочных явлений и эффективности противотуберкулезной терапии с включением бедаквилина. Однако, в приведенном наблюдении с учетом представленных результатов бактериологического исследования речь идет о широкой лекарственной устойчивости возбудителя заболевания, трактуемой как множественная лекарственная устойчивость.

Все этапы исследования проведены качественно и последовательно.

В заключении подводятся общие итоги результатов исследования, сопоставление полученных знаний с литературными, определяются перспективы их дальнейшего использования.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Методология выполнения работы соответствует современным требованиям, выполнение исследования на каждом из запланированных этапов основано на адекватных методах исследования, которые позволяют сделать соответствующие выводы. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, основывается на адекватной постановке задач исследования, которые позволили раскрыть все необходимые аспекты цели исследования. Представительная выборка, в исследование включено 523 пациента с МЛУ-туберкулезом, корректный статистический анализ результатов позволили получить убедительные данные, свидетельствующие о научной обоснованности и объективности основных положений и выводов в работе.

Положения, выносимые на защиту, логичны, последовательны, они отражают цель и задачи диссертации. Использование современных методов статистической обработки анализа данных, иллюстративность работы дают основание считать результаты исследования и выводы, полученные на основании

этих результатов, достоверными.

Практические рекомендации сформулированы в соответствии с полученными результатами, они вполне применимы для использования в реальной клинической практике, но не подтверждены практикой внедрения.

Научная новизна исследования и полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации. Диссертантом впервые проведен сравнительный анализ спектра и тяжести течения НПП, возникающих у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя при химиотерапии без и с включением бедаквилина. Впервые показано, что по сравнению с традиционными препаратами, включение бедаквилина в схемы этиотропной химиотерапии больных МЛУ-туберкулезом, приводит к росту частоты развития гепатотоксических, периферических нейротоксических, аллергических побочных реакций. Установлено, что развитие тяжелых гепатотоксических, умеренных периферических нейротоксических и аллергических неблагоприятных побочных реакций сопряжено с совместным применением бедаквилина и фторхинолонов и не зависит от пола, возраста, наличия сопутствующей патологии. Содержат элементы научной новизны сведения о том, что клинические проявления неблагоприятных побочных реакций, время их купирования не отличаются у пациентов, получавших в составе комбинированной химиотерапии бедаквилин, от пациентов, у которых лечение проводилось без бедаквилина. Представляют научный интерес сведения об увеличении неблагоприятных побочных реакций химиотерапии при применении бедаквилина в расчете на одного пациента до семи, без его включения – пяти.

Впервые диссертантом отмечено, что развитие побочных реакций химиотерапии не связано с сопутствующими заболеваниями, наличие легких и средней степени тяжести побочных реакций не влияло на эффективность химиотерапии, развитие нескольких побочных реакций на противотуберкулезные препараты удлиняло ее сроки.

Доказано, что эффективность химиотерапии больных МЛУ-туберкулезом с включением бедаквилина выше, чем без его использования, прекращение бактериовыделения наступает в первые три месяца лечения и регистрируется у подавляющего числа пациентов, тогда как без него в эти же сроки только у половины пациентов.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации

результатов. Значимость полученных Щегерцовым Д.Ю. результатов очевидна и заключается в подтверждении факта значимого повышения эффективности лечения МЛУ-туберкулеза при включении бедаквилина в схемы химиотерапии. В практической работе целесообразно учитывать сведения о большей частоте и количестве на одного пациента побочных реакций на противотуберкулезные препараты при лечении МЛУ-туберкулеза с использованием бедаквилина, за счет легких и устранимых побочных реакций, с увеличением количества поражений печени и аллергических реакций, незначительной, но большей доли периферических нейропатий.

Практическое значение имеют сведения о том, что в подавляющем большинстве случаев при химиотерапии МЛУ-туберкулеза как с включением бедаквилина, так и без него, развивались неблагоприятные побочные реакции 1-й или 2-й степени тяжести, которые не сопряжены с неблагоприятным исходом заболевания. Неэффективная химиотерапия наблюдалась у пациентов с неблагоприятными побочными реакциями 3-4-й степени тяжести без включения бедаквилина. При включении в схему химиотерапии бедаквилина сроки наступления диспепсии, гипокалиемии и нейротоксических НПР укорачиваются.

Для практической деятельности важным является факт подтверждения ассоциативной связи между применяемым лечением и развитием у больных МЛУ-туберкулезом: диспепсии и гепатотоксичности с PAS и Z/E, гиперурикемии с Z, нейротоксичности с Cs, гипокалиемии с Cm, гипотиреоза с PAS, нефротоксичности с Cm/Km, тяжелой ототоксичности с Km.

Сравнительный анализ эффективности лечения больных с пре-ШЛУ - туберкулезом продемонстрировал преимущество в эффективности лечения с включением бедаквилина, причем наибольшее при совместном применении бедаквилина и фторхинолонов, чем с инъекционными противотуберкулезными препаратами.

Результаты исследования используются в учебном процессе кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы. Результаты исследования могут использоваться в учреждениях противотуберкулезной службы, при лечении пациентов с туберкулезом с установленной множественной и пред широкой лекарственной

устойчивостью возбудителя заболевания. Широкое использование бедаквилина в лечении данных категорий пациентов будет способствовать обеспечению целевых значений показателей эффективности химиотерапии. Знание препаратов-виновников основных неблагоприятных побочных реакций позволит быстро и правильно реагировать врачу-фтизиатру при их развитии, исключая препарат из схемы и заменяя его другим, без возможного удлинения сроков химиотерапии туберкулеза. Полученные автором данные могут использоваться в учебном процессе кафедр фтизиатрии медицинских вузов в преподавании разделов «Химиотерапия туберкулеза», «Неблагоприятные побочные реакции на противотуберкулезные препараты», «Комплексное лечение туберкулеза».

Личный вклад автора заключается в планировании, организации и проведении исследования, формировании цели и задач, определении объема и методов исследований, проведении сбора и обработки клинического материала, создании электронных баз данных, проведении статистической обработки, написании диссертации.

Основные положения диссертации изложены в 22 научных работах, в том числе 8 работ в журналах, которые включены в перечень ВАК РФ для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук. Материалы диссертации достаточно широко апробированы, представлены на 2-й Российско-Германской конференции форума Коха-Мечникова «Туберкулез, СПИД, вирусные гепатиты, проблемы безопасности крови и менеджмент в здравоохранении» (Томск, 2007), на Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы лечения туберкулеза различных локализаций» (Санкт-Петербург, 2008), на 7-й Российско-Германской научно-практической конференции «Инновации в медицине. Социально значимые инфекции» (Новосибирск, 2009), на 9-м съезде фтизиатров России (Москва, 2011), на научно-практической конференции с Международным участием «Туберкулёз: инновационные решения – от идеи до практики», посвящённой памяти основателя Сибирской школы фтизиатров, члена-корреспондента РАМН Игоря Григорьевича Урсова (Новосибирск, 2017), на научно-практической конференции «Вопросы лечения туберкулеза: от отечественной практики до инициатив ВОЗ» (Томск, 2018), на юбилейной научно-практической конференции «Новые горизонты фтизиатрии», посвященной 75-летию образования Новосибирского НИИ туберкулеза (Новосибирск, 2019).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Сибирский

государственный медицинский университет» Минздрава России «Фундаментальные аспекты клинической физиологии дыхания. Важнейшие звенья патогенеза острых и хронических заболеваний легких и сочетанных форм патологии», регистрационный номер: АААА-А16-116021010210-5.

Аннотация полностью соответствует тексту диссертации, содержит основные положения, выводы и практические рекомендации. В аннотации и диссертации не приведены расшифровки всех аббревиатур названий противотуберкулезных препаратов, например, протионамида (Pto), не понятно, что за препарат Ps (страница 115 диссертации).

В целом диссертация Щегерцова Д.Ю. оценивается положительно. При этом, в ходе работы над диссертацией к диссертанту появились вопросы:

1. Как рассчитывался необходимый объем выборки пациентов для группы принимающих бедаквилин в составе 4 режима химиотерапии? Позволяет ли Ваш объем выборки экстраполировать результаты на всех пациентов с МЛУ-туберкулезом, получающих бедаквилин? 2. У Ваших пациентов, как в 1-й, так и во 2-й группе не отмечено удлинение интервала QT на электрокардиограмме. Как Вы это объясняете? Были ли у них какие-то другие симптомы в рамках кардиотоксичности? 3. Насколько приемлем и общепотребим термин нейротоксии, используемый при обозначении периферических нейропатий, и гепатотоксии при обозначении гепатотоксичности? 4. С чем связана выраженная гепатотоксичность совместного назначения фторхинолонов и бедаквилина, с их механизмом действия, или с более частым наличием у пациентов в этой группе других причин поражения печени, таких как вирусные, алкогольные поражения?

Сделанные замечания и заданные вопросы не умаляют ценности проведенного диссертационного исследования.

Заключение

Диссертационная работа Щегерцова Дмитрия Юрьевича на тему: «Неблагоприятные побочные реакции химиотерапии у больных множественно лекарственно-устойчивым туберкулезом легких», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненного автором исследования предлагается решение актуальной и важной научной задачи по изучению явлений непереносимости химиотерапии туберкулеза множественно лекарственно-устойчивого туберкулеза и их влиянию на эффективность лечения, в том числе при использовании бедаквилина, что имеет существенное значение для фтизиатрии.

Работа Щегерцова Дмитрия Юрьевича по актуальности избранной темы, степени обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, их достоверности и новизне соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 года № 842 (с изменениями в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016г. № 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук (14.01.16 – фтизиатрия; 14.03.03 – патологическая физиология), профессор

почтовый адрес: 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12, ОмГМУ, кафедра фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней

телефон: 8-3812-95-68-24

адрес электронной почты: amordik@mail.ru

Анна Владимировна
Мордык

Подпись А.В. Мордык верна

06.11.2019г.

