

ОТЗЫВ

официального оппонента, заведующей кафедрой фтизиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кандидата медицинских наук, доцента Пьянзовой Татьяны Владимировны 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 несомненна и обусловлена глобальными тенденциями увеличения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ ТБ). Для достижения целей ООН по прекращению в мире эпидемии туберкулеза к 2035 г. необходимы меры по увеличению эффективности лечения больных туберкулезом, в том числе при множественной лекарственной устойчивости возбудителя. Одним из препятствий в достижении эффективности лечения больных туберкулезом являются неблагоприятные побочные реакции (НПР), возникающие при проведении противотуберкулезной терапии. Как в зарубежных, так и в отечественных научных источниках частота развития НПР у больных МЛУ ТБ при химиотерапии высока и варьирует в диапазоне от 60 до 80 %. Ввиду расширения спектра лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза возникает потребность в новых лекарственных средствах и изменении подходов к лечению больных МЛУ ТБ, направленных на увеличение приверженности пациентов к химиотерапии, уменьшение побочных эффектов. Научные исследования по повышению эффективности лечения больных туберкулезом направлены, в том числе на внедрение в схемы химиотерапии новых противотуберкулезных препаратов, одним из которых является бедаквилин. В настоящее время литературных данных о сравнительном анализе развития НПР при лечении больных туберкулезом легких с МЛУ

возбудителя без применения бедаквилина и с его использованием с учетом их влияния на результаты химиотерапии недостаточно.

В связи с этим, исследование Щегерцова Дмитрия Юрьевича на тему «Неблагоприятные побочные реакции химиотерапии у больных множественно лекарственно-устойчивым туберкулезом легких» является своевременным и актуальным.

В результате изучения данных литературы диссертантом делается вывод об отсутствии сравнительного анализа спектра и тяжести течения НПР, возникающих при химиотерапии больных ТБ легких с МЛУ возбудителя с включением в схемы лечения бедаквилина, по сравнению десятилетиями, применяемыми ПТП второго ряда. Также в литературе отсутствует информация по влиянию развившихся НПР на эффективность химиотерапии у пациентов МЛУ ТБ, что послужило основанием для проведения данного диссертационного исследования.

В связи с этим, целью исследования автор поставил 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. Исходя из поставленной цели сформулировано 4 задачи, свидетельствующие о последовательности проведения исследования и о его комплексности. Первая задача касается анализа частоты, структуры, степени тяжести и сроков возникновения неблагоприятных побочных реакций у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя при проведении химиотерапии без и с включением бедаквилина. Затем автор проводит оценку ассоциативной связи между наличием фоновых заболеваний, применяемыми противотуберкулезными препаратами и развившимися неблагоприятными побочными реакциями у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью в процессе лечения.

Следующие 2 задачи определяют оценку исходов противотуберкулезной терапии и заключаются в установлении влияния неблагоприятных побочных реакций на длительность и исходы проводимой химиотерапии и анализа эффективности лечения у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в зависимости от включения в химиотерапию бедаквилина.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Автор корректно использует научные методы оценки полученных данных, формулирует выводы и практические рекомендации. Для решения поставленных задач проведен ретроспективный анализ клинических данных 523 больных с МЛУ ТБ, которые были разделены на 2 группы. В первую группу (1) вошли пациенты, химиотерапия которых проводилась без включения бедаквилина ($n = 500$). При этом данные больные были разделены на две подгруппы: 1а ($n = 437$) – пациенты, лечение которых осложнялось развитием НПР при химиотерапии по IV режиму, и 1б ($n = 63$) – больных с хорошей переносимостью ПТП при лечении по IV режиму, без НПР. 8 Вторую группу (2) составили больные ТБ легких с МЛУ МБТ ($n = 23$), у которых в лечении по IV режиму применялся бедаквилин. Схемы лечения формировались на основе данных лекарственной чувствительности МБТ к ПТП. Всем больным проводилось комплексное клинико-рентгенологическое обследование, побочные реакции определялись по клиническим критериям и/или данным лабораторных исследований. Развившиеся НПР делились по тяжести на 4 степени. Достоверность полученных в диссертационной работе результатов подтверждается репрезентативностью выборки, применением адекватных методов диагностики, которые соответствуют поставленным задачам исследования, с использованием адекватных методов статистического анализа данных.

Положения выносимые на защиту соответствуют полученным и описанным в главах собственных исследований результатов. Практические

рекомендации вытекают из сделанных выводов и применимы для использования во фтизиатрической практике.

Научная новизна исследования заключается в том, что впервые проведен сравнительный анализ спектра и тяжести течения НПР, возникающих у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя при химиотерапии включении в схемы бедаквилина и без него.

Получены новые данные о том, что по сравнению с традиционными ПТП, включение бедаквилина в схемы этиотропной химиотерапии больных МЛУ ТБ, приводит к росту частоты развития гепатотоксических и аллергических НПР, периферических нейропатий. Показано, что развитие тяжелых гепатотоксических, а также умеренных аллергических и периферических нейротоксических НПР сопряжено с совместным применением бедаквилина и фторхинолонов и не зависит от пола, возраста, наличия сопутствующей патологии.

В исследовании приведены новые данные о том, что при лечении больных МЛУ ТБ с применением бедаквилина клиническая картина НПР, а также время их купирования не отличаются у пациентов, лечение которых проводится без бедаквилина. Ассоциаций в двух группах наблюдения между отрицательным исходом заболевания и развитием НПР, не получено, за исключением периферических нейропатий, которые в три раза чаще встречаются у пациентов с неэффективным лечением в группе без приема бедаквилина. Совокупность НПР (в основном гастроинтестинальных, гепатотоксических, гиперурекимии или нейротоксических) удлиняют сроки проведения химиотерапии.

Автором убедительно доказано, что 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.

Значимость для науки и практики полученных в диссертационном исследовании результатов

Значимость полученных в исследовании результатов не вызывает сомнений, поскольку устанавливает возможность повышения эффективности лечения больных туберкулезом за счет включения в схемы этиотропной химиотерапии больных МЛУ ТБ беклавитина. При этом доказано, что использование данного противотуберкулезного препарата приводит к росту частоты развития НПР.

Важное значение имеют полученные данные о том, что при применении беклавитина наиболее часто развиваются гепатотоксические, аллергические НПР и периферические нейропатии, увеличивалось среднее количество НПР на одного пациента в режимах лечения МЛУ ТБ: без включения – пять, с 7 применением беклавитина – семь. При этом, установлено, что при химиотерапии МЛУ ТБ как с включением беклавитина, так и без него, развивались НПР 1-й или 2-й степени тяжести, и они не были сопряжены с неблагоприятным исходом заболевания. Неэффективная химиотерапия наблюдалась у пациентов с НПР 3–4 степени тяжести без включения беклавитина. Тяжелые гепатотоксические НПР возникали при совместном применении беклавитина и фторхинолонов. Важной информацией является факт того, что критического удлинения интервала QT и проявлений аритмий ни у одного больного не выявлено.

Автором подтверждена ассоциативная связь между применяемым лечением и развитием у больных МЛУ ТБ НПР: диспепсии и гепатотоксических реакций с PAS и Z/E, гиперурикемии с Z, нейротоксических реакций с Cs, гипокалиемии с Cm, гипотиреоза с PAS, нефротоксичности Cm/Km, тяжелой ототоксичности с Km.

Сравнительный анализ эффективности лечения больных МЛУ ТБ с устойчивостью МБТ к изониазиду, рифампицину и левофлоксацину/моксифлоксацину или канамицину/каприомицину подтвердил преимущество в эффективности лечения с включением

бедаквилина, причем наибольшее при совместном применении бедаквилина и фторхинолонов, чем с инъекционными ПТП.

Личный вклад автора исследования заключается в организации и проведении исследования, анализе литературных данных по теме диссертации, планировании исследования, постановке цели и задач исследования, статистическом анализе результатов.

Результаты диссертационного исследования доложены в виде научных докладов и обсуждены на: 2-й российско-германской конференции Форума Коха-Мечникова «Туберкулез, СПИД, вирусные гепатиты, проблемы безопасности крови и менеджмент в здравоохранении» (Томск, 2007); Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы лечения туберкулеза различных локализаций» (Санкт-Петербург, 2008); 7-й российско-германской научно-практической конференции «Инновации в медицине. Социально значимые инфекции» (Новосибирск, 2009); 9-м съезде фтизиатров России (Москва, 2011), 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); научно-практической конференции «Вопросы лечения туберкулеза: от отечественной практики до инициатив ВОЗ» (Томск, 2018); юбилейной научно-практической конференции «Новые горизонты фтизиатрии», посвященной 75-летию образования Новосибирского НИИ туберкулеза (Новосибирск, 2019).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Внутренние болезни (пульмонология, фтизиатрия, сочетанные формы патологий 11 внутренних органов)» ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск, 2019). Диссертационная работа выполнена в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России по теме:

«Фундаментальные аспекты клинической физиологии дыхания. Важнейшие звенья патогенеза острых и хронических заболеваний легких и сочетанных форм патологии». Регистрационный номер: АААА-А16-116021010210-5.

Структура и содержание работы

Диссертация изложена на 204 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 51 таблицы и 21 рисунка.

Обзор литературы представлен 174 источниками, в том числе 106 в зарубежных изданиях. Вначале литературного обзора приводится анализ информации о лекарственных средствах, применяемых для лечения больных туберкулезом. Показано, что главным методом лечения больных туберкулезом является этиотропная химиотерапия, которая заключается в применении лекарственных средств, подавляющих размножение МБТ или их уничтожение. Автор демонстрирует, что рост МЛУ ТБ в мире привел к созданию режимов химиотерапии с включением новых лекарственных средств, которые на основе накопления доказательности их эффективности и безопасности дают перспективное направление к решению труднопреодолимых проблем фтизиатрии. Далее рассматриваются неблагоприятные побочные реакции противотуберкулезных лекарственных средств: определение, виды, оценка степени тяжести. Подробно рассматриваются различные классификации НПР, факторы риска лекарственного поражения, а так же основные виды неблагоприятных побочных эффектов противотуберкулезной терапии.

В заключительной части обзора литературы приводятся данные о частоте развития неблагоприятных побочных реакций при лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя по данным научных публикаций за последние 17 лет, где исследовались результаты химиотерапии больных МЛУ ТБ, показано, что частота развития

НПР в среднем находится в диапазоне 60–80 %. Приводится таблица с подробным анализом распространенности различных видов НПР при противотуберкулезной химиотерапии больных с МЛУ ТБ, интересно было бы в таблице видеть литературные ссылки, для прояснения и конкретизации в каких исследованиях данные были получены.

Во **второй главе** представлено подробное описание материала и методов исследования. Исследование содержит данные о 523 пациентах с различными клиническими формами туберкулеза органов дыхания, которые получали лечение по 4-му режиму химиотерапии в соответствии с действующими рекомендациями по лечению больных МЛУ ТБ. Пациенты разделены на 2 группы. В первую группу вошли пациенты, химиотерапия которых проводилась без включения бедаквилина ($n = 500$). Группа была набрана ретроспективно. Больные первой группы были разделены на две подгруппы: 1а – лечение осложнялось хотя бы одной НПР при химиотерапии МЛУ ТБ ($n = 437$), и 1б – больные, у которых наблюдалась хорошая переносимость ПТП, без возникновения НПР ($n = 63$). Для набора пациентов во вторую группу использовали проспективный метод. Вторую группу составили 23 пациента с МЛУ ТБ, в лечении которых применялся бедаквлин. В главе подробно описаны сравнительные клинические характеристики групп пациентов, спектр лекарственной устойчивости, а также методы лабораторной, рентгенологической диагностики и критерии оценки тяжести НПР. Дана подробная характеристика статистических методов обработки данных.

В качестве критерия исключения обозначена ВИЧ-инфекция, что обосновано, ввиду необходимости применения антиретровирусной терапии и дополнительной лекарственной нагрузке, что затруднило бы оценку НПР. Однако ввиду высокой распространенности ВИЧ-инфекции среди больных туберкулезом, которая в отдельных регионах достигает 40% и недостаточной изученностью применения бедаквилина у больных ВИЧ-инфекцией,

обозначенной автором в обзоре литературе, введение группы больных с ВИЧ-инфекцией могло бы существенно дополнить результаты исследования.

В **третьей главе** диссертации приводятся результаты, полученные автором. Показано, что наиболее частыми у больных МЛУ ТБ были гастроинтестинальные, гепатотоксические и центральные нейротоксические НПР. Показано, что максимальное число НПР возникало в первые два месяца терапии. Преобладали 115 НПР 1-2 степени тяжести. В исследовании убедительно доказано, что увеличение количества препаратов в схеме ведет к увеличению частоты НПР.

Обращает на себя внимание фактически одинаковая частота больных в неудачах в лечении (15,07 %), умерших от туберкулеза (18,75 %) и эффективно завершивших лечение (13,19 %) при часто встречающихся сочетаниях НПР: гастроинтестинальных, гепатотоксических, метаболических и неврологических. При данном сочетании НПР высока доля пациентов, самостоятельно прекращающих лечение (4,92 %). Автором установлены различия в успешности лечения между группами пациентов с НПР 1–2-й степени тяжести и с НПР 3 степени. Интересны полученные данные о том, что, имеющиеся в арсенале врачей алгоритмы мониторингования, методы и средства купирования НПР, позволяют противостоять им с эффективностью более чем в 60 % случаев. Глава снабжена клиническими примерами. Все этапы выполнены последовательно.

В **заключении** нашли отражения основные положения диссертационного исследования. **Выводы** обоснованы, логичны и вытекают из полученных результатов. **Практические рекомендации** так же вытекают из содержания работы.

Публикация основных результатов и автореферат

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.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации, содержит все необходимые разделы.

Принципиальных замечаний к диссертации Д.Ю. Щегерцова нет, работа оценивается положительно.

В ход рецензирования к диссертанту возник ряд вопросов на которые хотелось бы получить ответы в порядке дискуссии.

1. Как проводилась оценка приверженности пациентов к лечению и были ли различия в приверженности между группами пациентов?

2. Каков был спектр лекарственной чувствительности МБТ к противотуберкулёзным препаратам основного (пиразинамид, этамбутол, стрептомицин) и резервного ряда и были ли различия по этому критерию между группами? Во всех ли случаях определялась лекарственная чувствительность к противотуберкулезным препаратам резервного ряда?

3. Как часто имел место синдром печеночной адаптации и были ли различия в его распространенности в изучаемых группах пациентов?

Необходимо подчеркнуть, что заданные вопросы не умаляют ценности проведенного исследования и полученных результатов.

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, по форме, содержанию, актуальности является, полноте представленных и решенных задач, практической значимости полученных результатов является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований предлагается решение важной и актуальной задачи по изучению

автором исследований предлагается решение важной и актуальной задачи по изучению неблагоприятных побочных реакции химиотерапии у больных множественно лекарственно-устойчивым туберкулезом легких и их влияния на эффективность химиотерапии, что имеет важное значение для фтизиатрии.

Диссертационная работа Щегерцова Дмитрия Юрьевича «Неблагоприятные побочные реакции химиотерапии у больных множественно лекарственно-устойчивым туберкулезом легких» по своей актуальности, научной новизне, объему исследования, научно-практической значимости полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09. 2013 г. № 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 ФГБОУ ВО
«Кемеровский государственный
медицинский университет» Минздрава России
кандидат медицинских наук (14.01.16 – фтизиатрия),
доцент

телефон: 8-384-254-56-51

почтовый адрес: 650029, г. Кемерово,

ул. Ворошилова, д. 22а, КемГМУ, кафедра фтизиатрии

адрес электронной почты: tayana_vezhnina@mail.ru

Татьяна Владимировна
Пьянзова

Подпись Т.В. Пьянзовой заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования

Кемеровского государственного медицинского университета

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Доктор медицинских наук, доцент

05.11.2019



Дмитрий Юрьевич
Кувшинов