

ОТЗЫВ

официального оппонента Плехановой Марии Александровны на диссертацию Пахлавоновой Азизы Дамировны «Лечение комбинированными препаратами с фиксированной дозой детей и подростков с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – Фтизиатрия.

Актуальность избранной темы

В настоящее время, несмотря на рост туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий, в том числе среди детского населения, у большей части пациентов регистрируется сохраненная чувствительность микобактерий туберкулеза к основным противотуберкулезным препаратам. За последние 50 лет проведено множество исследований, в том числе международных, доказывающих эффективность противотуберкулезных препаратов. При этом остаются нерешенные вопросы, в первую очередь в связи с развитием нежелательных явлений на фоне приема препаратов и низкой приверженностью к противотуберкулезной терапии. Считается, что упрощение процедуры приема лекарственных средств для пациентов и более четкий контроль со стороны медицинского персонала могут быть обеспечены приемом комбинированных противотуберкулезных препаратов с фиксированными дозировками. Первые рекомендации по применению комбинированных противотуберкулезных препаратов были даны в 1987 году на V конференции Международного Союза по борьбе с туберкулезом и болезнями легких, имея данные только о том, что их применение снижало количество случаев развития лекарственной устойчивости, в отличие от отдельного применения препаратов. При лечении детей с различными проявлениями туберкулеза имеется еще одна проблема - это отсутствие детских дозировок противотуберкулезных препаратов. Последние годы активно идет разработка новых форм препаратов удобных при пероральном приеме, для оптимизации лечения и повышения эффективности терапии у детей. Результаты, представленные международной группой исследователей в 2015-2019 годах, свидетельствовали о приоритете диспергируемой таблетки. Имеются единичные работы, представленные в 2019 и 2020 годах зарубежными исследователями по разработке удобной для детей вододиспергируемой таблетки с комбинацией фиксированных доз для лечения туберкулеза. Эффективность и преимущество комбинированных препаратов с фиксированными дозами в диспергируемой форме практически не изучалась.

Актуальность проблемы лечения больных туберкулезом детей и потребность в разработке альтернативной высокоэффективной модели лечения, определили выбранную тему для исследования, делая ее областью интереса фтизиатрии.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, основываются на анализе 146 карт стационарного больного, результатов их обследования и подтверждаются комплексным подходом к исследованию.

Все положения, выносимые на защиту, соответствуют специальности 14.01.16 – Фтизиатрия. Рассмотренные в диссертационной работе и публикациях вопросы имеют большое теоретическое и практическое значение. Диссертация Азизы Дамировны Пахлавоновой изложена на 130 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов работы, главы собственных исследований, обсуждения результатов и заключения, выводов, практических рекомендаций, а также списка литературы. Работа иллюстрирована 23 таблицами, 21 рисунками. Библиография содержит 162 источников (67 отечественных и 94 зарубежных).

Объем исследований, их статистический анализ, проведенный автором на высоком уровне, методическая четкость, позволяют считать положения, сформулированные выводы и рекомендации обоснованными.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается большим объемом клиничко-лабораторного материала, использованием методик, адекватных поставленным задачам и применением современных методов статистического анализа.

Научная новизна не вызывает сомнений. Так, автором впервые определена клиническая безопасность и эффективность применения противотуберкулезного трехкомпонентного комбинированного препарата с фиксированными дозами (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) в сочетании с этамбутолом у детей и подростков с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания в сравнении с лечением противотуберкулезными монопрепаратами первого ряда (первый и третий режим химиотерапии).

Впервые проведена оценка фармакокинетики противотуберкулезного трехкомпонентного комбинированного препарата с фиксированными дозами (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) при приеме лекарственного средства *per os* у детей и подростков с туберкулезом органов дыхания.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные автором новые научные данные определяют ценность исследования для клинической практики: доказанная высокая биодоступность рифампицина, как основного препарата для лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза в комбинированном препарате с фиксированными дозами (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) и удовлетворительная переносимость комбинированного препарата, а также его высокая эффективность в сочетании с этамбутолом, что позволяет рекомендовать препарат для применения у детей, больных туберкулезом, в том числе младшего возраста с низкой массой тела, поскольку препарат удобен для приема (хорошо растворяется в воде, не обладает неприятными вкусовыми качествами и легко дозируется).

Результаты исследования также могут быть использованы для совершенствования содержания, структуры и методики преподавания высшей школы по специальности «Фтизиатрия».

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Научная работа построена по традиционному плану. Сформулированные задачи соответствуют цели исследования. Результаты исследования, положения, выводы и практические рекомендации аргументированы фактическим материалом и логически вытекают из анализа полученных данных.

Обзор литературы достаточен и отражает знание автором зарубежной и отечественной литературы по изучаемым вопросам. Отмечено, что по данным литературы применение комбинированных препаратов с фиксированной дозой у детей и подростков больных туберкулезом остается малоизученной. Практически нет исследований по оценке фармакокинетики комбинированных препаратов у детей. На основании анализа большого объема литературы автором доказана необходимость проведения данного исследования, актуальность и своевременность которого не вызывает сомнения.

Во второй главе, посвященной материалам и методам исследования, подробно изложен дизайн исследования, представлены критерии отбора, дана детальная клиническая характеристика пациентов. Методология исследования фармакокинетики противотуберкулезного трехкомпонентного комбинированного препарата с фиксированными дозами (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) описаны достаточно подробно. Очень подробно описана методика статистической обработки полученных результатов.

Результаты исследования автор представил в двух главах (с третьей по четвертую), где дан подробный анализ. Показано, что применение противотуберкулезного трехкомпонентного комбинированного препарата с фиксированными дозами (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) в сочетании с этамбутолом (редко с амикацином 6,84%) в лечении детей с туберкулезом органов дыхания позволяет снизить частоту развития нежелательных явлений почти в 2 раза в сравнении с применением монопрепаратов основного ряда. Установлено, что противотуберкулезный трехкомпонентный комбинированный препарат с фиксированными дозами (диспергируемой таблетки) удобен в применении у детей младшего возраста с низкой массой тела.

Доказано, что рифампицин в диспергируемой комбинированной форме препарата достоверно превосходит биодоступностью рифампицин в виде монопрепарата.

В пятой главе автором представлено обсуждение полученных результатов, где проведено их сопоставление с литературными данными.

В заключении логично подведен итог проведенного исследования.

Основное содержание диссертационного исследования достаточно полно отражено в 5 работах соискателя, в журналах рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Представленная работа выполнена с несомненной тщательностью, глубоким анализом. Выводы диссертационного исследования логично вытекают из имеющегося материала и не вызывают возражений. Принципиальных замечаний по работе нет.

Заключение

Таким образом, диссертация Пахлавоновой Азизы Дамировны на тему «Лечение комбинированными препаратами с фиксированной дозой детей и подростков с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания» на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – Фтизиатрия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научная задача по оптимизации лечения детей и подростков больных впервые выявленным туберкулезом, путем применения противотуберкулезного трехкомпонентного комбинированного препарата с фиксированными дозами и диспергируемой таблеткой, имеющей существенное значение для фтизиатрии, что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) утвержденного приказом ректора № 0094/Р от 31.01.2020

года, а Азиза Дамировна заслуживает присуждения искомой учёной степени по специальности 14.01.16 - Фтизиатрия.

Официальный оппонент,
доктор медицинских наук, доцент
(14.01.08 – Педиатрия, 14.01.16 – Фтизиатрия),
заместитель главного врача по научно-клинической работе
Государственного бюджетного учреждения
здравоохранения Московской области
«Московский областной клинический
противотуберкулезный диспансер»

Плекханова Мария Александровна

Подпись д.м.н. М.А. Плехановой заверяю.
Заместитель главного врача по кадрам
Государственного бюджетного учреждения здравоохранения
Московской области «Московский областной
клинический противотуберкулезный диспансер»

Рыжкина М.С.

19.11.2021

Адрес: 127055, г. Москва, пл. Борьбы, дом 11, стр. 1
Телефон: +7 (499) 673-00-88, e-mail guz1980moskva@yandex.ru

