



УТВЕРЖДАЮ

Директор ФГБУ «ННИИТ»

д.м.н. Н.В.Ставицкая

«12» «*май*» 2021 год

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической значимости диссертации 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 темы выполненной работы

В настоящее время туберкулез, как социально значимое заболевание, является глобальной проблемой общественного здравоохранения. Несмотря на улучшающиеся эпидемические показатели по туберкулезу в России по снижению заболеваемости и смертности, эффективность лечения больных туберкулезом, зачастую, остаются на недостаточно высоком уровне. Важным прогностическим эпидемиологическим показателем, отражающим общую эпидемическую ситуацию по туберкулезу в стране считается заболеваемость детей туберкулезом. Рост заболеваемости туберкулезом в период пандемии будет сопровождаться увеличением частоты прогрессирующих форм туберкулеза и лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза, что неизбежно затруднит лечение детей и подростков. Одним из путей повышения эффективности химиотерапии туберкулеза и предотвращения развития лекарственной устойчивости возбудителя является использование комбинированных противотуберкулезных препаратов с фиксированными дозами (КПФД). В настоящее время во всем мире проводят широкие клинические исследования по включению в терапевтические схемы таких препаратов, что должно привести к упрощению процедуры приема лекарственных средств пациентами и оптимизации контролируемого лечения, повышению приверженности к лечению и более четкому контролю со стороны медицинского персонала. Применение комплексных противотуберкулезных препаратов у пациентов детского и подросткового возраста мало освещено в мировой литературе, а также остаются спорными вопросы дозирования и режима лечения у пациентов этой группы.

Таким образом, актуальность темы исследования и работы Пахлавоновой А.Д. не вызывает сомнений.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Пахлавоновой А.Д. на тему «Лечение комбинированными препаратами с фиксированной дозой детей и подростков с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания» выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. М. И. Перельмана Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация соответствует отрасли народного хозяйства 91500 – здравоохранение. Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.16 – Фтизиатрия.

Новизна исследования и полученных результатов

В исследовании автором впервые определена клиническая безопасность и эффективность применения противотуберкулезного трехкомпонентного КПФД (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) в диспергируемой форме в сочетании с этамбутолом (редко с амикацином) у детей и подростков с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания в сравнении с лечением противотуберкулезными монопрепаратами первого ряда (первый и третий режим химиотерапии).

Впервые изучена фармакокинетика противотуберкулезного трехкомпонентного КПФД (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) при оральном приеме у детей и подростков с туберкулезом органов дыхания без множественной лекарственной устойчивости возбудителя.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

В диссертационной работе А.Д. Пахлавоновой достаточно раскрыты перспективы для научной и практической значимости.

Научная значимость заключается в полученных новых данных о биодоступности рифампицина, как основного в КПФД (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) препарата для лечения туберкулеза с лекарственной чувствительностью; показано, что по биодоступности рифампицин в КПФД, представленном в диспергируемой форме, превосходит рифампицин в свободной форме (монопрепарат) при приеме внутрь.

Практическая значимость работы определяется тем, что трехкомпонентный КПФД (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) показал удовлетворительную переносимость и эффективность в сочетании с этамбутолом в сравнении с противотуберкулезными монопрепаратами первого ряда, а именно

изониазидом, пиразинамидом и рифампицином. Также следует отметить, что КПФД (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) удобен в применении у детей младшего возраста с низкой массой тела, поскольку препарат хорошо растворяется в воде, не обладает неприятными вкусовыми качествами и легко дозируется. Применение изученного комплексного препарата способствует уменьшению использования в лечении количества противотуберкулезных препаратов в 2,5 раза, что может уменьшать побочные явления и способствовать приверженности к лечению. Новая форма лекарственного противотуберкулезного средства может быть применена в амбулаторных условиях, поскольку уменьшает количество лекарственных средств на прием и редко вызывает побочные реакции.

Диссертация выполнена на достаточном по объему материале (проведено открытое нерандомизированное проспективное когортное исследование 146 детей и подростков в возрасте от 1 до 17 лет с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания), обработанном современными статистическими методами, достоверность полученных результатов не вызывает сомнений.

Таким образом, автор представил преимущества трехкомпонентного КПФД (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг), который может быть применим в медицинских противотуберкулезных учреждениях России у детей и подростков. Результаты исследования могут быть использованы для совершенствования содержания, структуры и методики преподавания высшей школы по специальности «Фтизиатрия».

Личный вклад автора

Автор непосредственно занимался разработкой гипотезы, дизайном исследования, ведением базы данных, сбором биологического и клинического материала на всех этапах исследования, научной интерпретацией и анализом полученных данных, а также разработкой практического применения полученных результатов. Также следует отметить активное личное участие автора в лечебном процессе.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Рассмотренные в диссертационной работе и публикациях вопросы имеют большое теоретическое и практическое значение. По результатам диссертационного исследования доказана безопасность и эффективность КПФД (изониазид 150мг + пиразинамид 375мг + рифампицин 150мг), сопоставимая с применением монопрепаратов первого ряда, при лечении туберкулеза органов дыхания у детей и подростков; доказана высокая фармакокинетическая активность КПФД (изониазид 150мг + пиразинамид 375мг + рифампицин 150мг), в сравнении с монопрепаратами у детей и подростков с туберкулезом органов дыхания; установлено, что диспергируемая форма КПФД (изониазид 150мг +

пиразинамид 375мг + рифампицин 150мг) является наиболее удобной в применении, особенно у детей раннего и дошкольного возраста. Полученные данные могут быть широко востребованы в деятельности врачей фтизиатров. Они внедрены в научно-организационную, методическую и клиническую работу ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, г. Москва, а также используются в учебном процессе кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. М. И. Перельмана Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) при изучении дисциплины фтизиатрия по направлению подготовки (специальности) 31.05.01 Лечебное дело и 31.05.02 Педиатрия.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, в которых представлены основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, из них 2 статьи - в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

Результаты исследования доложены и обсуждены на научно-практических конференциях различного уровня, в том числе международного, а также внедрены в практику детско-подросткового отделения НМИЦ ФПИ Минздрава России и учебный процесс на кафедре фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. М.И.Перельмана Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Структура и основное содержание работы, ее завершенность

Диссертация А.Д. Пахлавоновой имеет общепринятую структуру, изложена на 130 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов работы, двух глав собственных исследований, обсуждения результатов и заключения, выводов, практических рекомендаций, а также списка литературы. Работа иллюстрирована 23 таблицами и 21 рисунком. Библиография содержит 162 источника (67 отечественных и 95 зарубежных).

Цель диссертационной работы заключается в повышение эффективности химиотерапии детей и подростков с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания с включением в схему лечения КПФД (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг).

Введение достаточно полно раскрывает актуальность исследования, в нем сформулированы цель и задачи исследования, представлены новизна и практическая значимость исследования.

Обзор литературы (первая глава исследования) отражает анализ зарубежной и отечественной литературы за последние годы по изучаемым вопросам, проведенный автором. 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 литературных источников автором доказана необходимость проведения данного исследования, актуальность и своевременность которого не вызывает сомнения.

Во второй главе, посвященной материалам и методам диссертации, подробно изложен дизайн исследования, представлены критерии отбора, дана детальная клиническая характеристика пациентов, указаны методы диагностики туберкулеза и симптоматика, исследования фармакокинетики КПФД, методика статистической обработки полученных результатов. Результаты исследований были оценены согласно общепринятым методам статистического анализа, включая метод регрессионного анализа.

Третья глава описывает полученные результаты исследования в виде анализа клинических и лабораторных исследований. Показана безопасность применения противотуберкулезного трехкомпонентного комбинированного препарата с фиксированными дозами (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг) в лечении детей с туберкулезом органов дыхания (оценка побочных нежелательных явлений). Как показывает автор, схема химиотерапии с КПФД позволяет снизить частоту развития нежелательных явлений почти в 2 раза в сравнении с применением монопрепаратов основного (первого) ряда. Эффективный курс химиотерапии зарегистрирован у 95,2% пациентов, клиническое излечение достигнуто у всех пациентов, обострения и рецидива туберкулезного процесса не отмечено по истечении 2-х лет после окончания курса химиотерапии. Представлены данные о оценке пациентами вкусовых ощущений и удобство использования лекарственной формы при приеме препарата (разработанная автором форма опросника вкусовых ощущений приведена в Приложении).

В четвертой главе обсуждаются результаты исследования фармакокинетики КПФД (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг). Показано, что одним из факторов, влияющих на биодоступность препарата, является диспергируемая форма лекарственного вещества. Основные фармакокинетические параметры рифампицина в составе КПФД и в комбинации с монопрепаратами изониазидом, пиразинамидом и этамбутолом представлялись равнозначными. Можно отметить также, что комбинированные формы препаратов дают меньший разброс в наблюдаемых фармакокинетических параметрах и поэтому их поведение более предсказуемо. Исследование показывает, что у детей, так же, как и у взрослых, имеет место довольно широкая вариабельность основных кинетических параметров, как по изониазиду, так и по

рифампицину.

В Заключении диссертации подведен итог проведенного исследования, дан анализ полученных результатов.

Выводы диссертации, в количестве 5, научно обоснованы, вытекают из анализа полученных статистически достоверных материалов, правильной методологии исследования, аргументированы. Практические рекомендации (их 4) необходимо использовать в деятельности практических врачей.

Диссертация представляет собой законченную работу, выводы, соответствуют цели и задачам исследования. Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Несомненными достоинствами диссертационной работы А.Д. Пахлавоновой является эффективное применение одного из способов оптимизации комплексного лечения туберкулеза у детей, достаточно большая выборка пациентов для исследования, фармакокинетическое подтверждение активности двух терапевтических схем. Принципиальных замечаний по диссертации нет. Есть несколько замечаний технического характера:

1. Описание использованных показателей фармакокинетики в главе «Материалы и методы» почему-то оказалось частью «Статистической обработки данных». Далее в главе собственных исследований, посвященной фармакокинетике комбинированного препарата, присутствует большой раздел описания фармакокинетических методов, который был бы уместен в главе «Материалы и методы».

2. Для 22 пациентов, взятых для фармакокинетических исследований, указан возрастной разброс 2-17 лет, но не указан процент возрастных подгрупп в этой общей группе.

Замечания не снижают научной ценности, теоретической и практической значимости полученных результатов исследования.

В ходе ознакомления с материалом диссертации возникли некоторые вопросы:

1. Чем Вы объясняете меньшую встречаемость нежелательных явлений при применении КПФД по сравнению с терапией монопрепаратами?

2. Учитывали ли Вы возрастную разницу между пациентами при проведении фармакокинетических исследований и как? Имели ли отношение подгруппы быстрых и медленных ферментаторов, указанные Вами в исследовании, к возрасту пациентов?

Заключение

Диссертационная работа 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, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных

автором исследований решена актуальная научная задача по оптимизации лечения детей и подростков больных туберкулезом путем применения противотуберкулезного трехкомпонентного комбинированного препарата с фиксированными дозами (изониазид 150 мг + пиразинамид 375 мг + рифампицин 150 мг). По своей актуальности, научной новизне, практической и теоретической значимости диссертация 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 ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.01.16 - Фтизиатрия.

Отзыв о научно-практической значимости диссертационного исследования Пахлавоновой А.Д. обсужден на заседании Ученого совета ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» (протокол № 7 от «11» ноября 2021 г.).

Заместитель директора по научной работе
Федерального государственного бюджетного
учреждения «Новосибирский научно-
исследовательский институт туберкулеза»
доктор медицинских наук
(14.03.03 - Патологическая физиология
(медицинские науки))

Шварц Яков Шмульевич

Адрес учреждения:
630040 г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81А
Тел.: +7(383)203-83-58
e-mail: info@nsk-niit.ru
сайт: <http://nsk-niit.ru/ru/>

12 ноября 2021 г.

Подпись доктора медицинских наук Якова Шмульевича Шварца заверяю.
Ученый секретарь Ученого совета
ФГБУ «ННИИТ», к.б.н.



Н.В. Гурзунова