

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА
доктора медицинских наук Русаковой Ларисы Ивановны
на диссертацию Рублевой Натальи Владимировны
«Формирование контингентов больных фиброзно-кавернозным
туберкулёзом лёгких и их реабилитация в условиях стабилизации
эпидемической ситуации», представленной к защите на соискание
учёной степени кандидата медицинских наук по специальности
14.01.16 – «Фтизиатрия».

Актуальность диссертационного исследования Рублевой Натальи Владимировны посвящена одной из важных проблем фтизиатрии – изучению факторов риска формирования фиброзно-кавернозной формы туберкулёза лёгких и разработке комплекса мероприятий по повышению эффективности лечения и реабилитации пациентов фиброзно-кавернозным туберкулезом легких.

В последнее десятилетие решение проблемы «Туберкулез» осуществляли с использованием ряда целевых программ и проектов, которые финансировались бюджетами всех уровней: ФЦП «Неотложные меры борьбы с туберкулезом в России на 1998-2004 годы»; ФЦП «Предупреждению и борьбе с заболеваниями социального характера 2002-2006 годы», подпрограмма «Неотложные меры борьбы с туберкулезом в России»; ФЦП «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007 - 2012 годы)», подпрограмма «Туберкулез», Приоритетный Национальный Проект «Здоровье», который стартовал в январе 2006г. и будет реализовываться до 2015г. включительно, Государственной программой Российской Федерации «Развитие здравоохранения» на 2013–2020гг., что позволило относительно стабилизировать эпидемическую ситуацию в нашей стране. Однако продолжающийся рост числа зарегистрированных больных ТБ в сочетании с ВИЧ-инфекцией и широкое распространение ТБ с МЛУ возбудителя, где доля больных фиброзно-кавернозной формой ТБ достаточно высока, не позволяет считать такую эпидситуацию менее напряженной. Продолжают выявляться больные с фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких, поэтому необходима разработка новых подходов к реализации существующих противоэпидемических мероприятий, которые должны включать не только меры по улучшению выявления больных с данной формой заболевания, но и меры по повышению качества реабилитации наиболее этих опасных в эпидемическом плане больных, что актуально для Курской области, где показатели регистрации больных фиброзно-кавернозной формой туберкулеза и одногодичной летальности от туберкулеза превышают среднероссийские показатели.

Все выше изложенное определило **цель исследования** - установить особенности формирования контингентов больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких в условиях стабилизации эпидемической ситуации с

целью повышения эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий в этой категории.

Решение задач диссертационного исследования определяет его общую структуру согласно которой последовательно раскрываются основные положения работы.

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

Представленное диссертационное исследование Рублевой Натальи Владимировны является научным трудом, которое проведено на большом клиническом материале (358 больных).

Доказано, что фиброзно-кавернозный туберкулез существенно влияет на эпидемическую ситуацию в регионе, являясь постоянным резервуаром туберкулезной инфекции и составляя по данным автора 7,3% в структуре клинических форм туберкулеза. Он формируется у больных с рецидивом туберкулеза, неэффективно леченных пациентов и ранее выявленных больных с другими формами туберкулеза, ежегодно пополняя контингент в территориальной системе здравоохранения. Причинами развития фиброзно-кавернозного туберкулеза является большое количество различных медицинских, социальных и психологических факторов, прежде всего у больных с исходным специфическим, деструктивным процессом в легких. Особенность и своеобразие клинических проявлений этой формы туберкулеза определяется факторами психофункционального состояния больного (фрустрация и стигмация) и социального характера (отсутствие семьи и работы, миграция, пребывание в местах лишения свободы, пристрастие к алкоголю), что определяет поведенческие реакции больных и их приверженность к лечению, количественная оценка которой по разработанной авторской методике имеет важное прогностическое значение. Проведенный кластерный анализ показал, что эффективность лечения определяется не только характером течения заболевания, длительностью основного курса химиотерапии, наличием лекарственной устойчивости возбудителя к противотуберкулезным препаратам, но и целым рядом медицинских и социально-психологических факторов, комплексно влияющих на формирование устойчивой мотивации пациентов к излечению. Повышение приверженности к лечению у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом достигалось за счет реализации предложенной автором программы лечебно-реабилитационных мероприятий с включением иммуномодулятора «Циклоферона» при наличии сочетания ЛУ МБТ к ПТП и сочетанной патологии у 94,1% пациентов и при назначении препарата «Омега-3» лицам, злоупотребляющим алкоголем, где положительный эффект был получен у 40,3% больных.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Диссертационное исследование Рублевой Н.В. выполнено на высоком методическом уровне с использованием современных методов

исследования и статистической обработки данных, адекватных поставленным **цели и задачам**.

Научная новизна результатов исследования, представленных в диссертации, не вызывает сомнений. Впервые в условиях стабилизации эпидемической ситуации по туберкулезу среди жителей Курской области за период 2011-2013 гг. были изучены причины формирования контингентов больных фиброзно-кавернозной формой туберкулеза на основе многофакторного анализа медицинских, социальных, психологических факторов. Было доказано, что фиброзно-кавернозный туберкулез преимущественно развивается среди больных с исходным деструктивным (в 79% случаев) процессом, с низкой приверженностью к лечению, а также с наличием факторов социальной дезадаптации (отсутствие семьи и работы (52,2% и 46,6%, соответственно), миграция (35%), пребывание в местах лишения свободы (28%), пристрастие к алкоголю (70%)). Впервые была разработана программа лечебно-реабилитационных мероприятий для больных фиброзно-кавернозной формой туберкулеза, которая включает оригинальную авторскую методику количественной оценки приверженности лечению у больных с различными формами туберкулёза лёгких, в том числе фиброзно-кавернозной формой туберкулеза (подана заявка на изобретение) и определена степень её влияния на эффективность лечения. Впервые был апробирован иммуномодулятор «Циклоферон» и определены показания к его использованию у больных фиброзно-кавернозной формой туберкулеза.

Автором чётко сформулированы научная новизна, практическая значимость, основные положения, выносимые на защиту и выводы, которые вытекают из результатов исследования, и имеют не только научное, но и прикладное значение.

Оценка содержания диссертации и её оформления

Диссертация является целостным и законченным исследованием, структура изложения материала логична и отвечает поставленным цели и задачам исследования. Диссертационная работа изложена на 171 странице, иллюстрирована 14 рисунками и 40 таблицами, 5 клиническими наблюдениями и состоит из введения, обзора литературы, материалов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Список литературы включает 193 работы, опубликованные в российских изданиях, и 58 - в зарубежных источниках. Имеется список сокращений.

Во введении раскрыта актуальность выполненного автором исследования, его цель и задачи, научная новизна и научно-практическая значимость. Сформулированы положения, выносимые на защиту.

Обзор научных публикаций (первая глава) Обзор литературы отражает современное состояние проблемы. Он включает 4 подраздела: проблема формирования контингента больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких в условиях стабилизации эпидемической ситуации, клиническая структура больных фиброзно-кавернозным туберкулезом

легких и причины его развития, социальная активность и приверженность лечению, эффективность лечения и реабилитация контингентов больных фиброзно-кавернозным туберкулезом. Автор обосновывает актуальность проведенного исследования для развития отечественной фтизиатрии, убедительно доказывая, что несмотря на достигнутую стабилизацию эпидемической ситуации, контингенты больных фиброзно-кавернозным туберкулезом сокращаются крайне медленно. Факторы, способствующие формированию фиброзно-кавернозного туберкулеза, изучены недостаточно, а эффективность лечения и реабилитации в целом при использовании современных режимов химиотерапии и возможностей хирургических методов лечения крайне низка. Автор указывает на то, что больным фиброзно-кавернозной формой туберкулеза необоснованно редко назначают препараты, обладающие иммуномодулирующими свойствами и о включении в терапию сопровождения препарата «Циклоферон» имеются лишь единичные публикации. Особенности поведенческих реакций больных фиброзно-кавернозным туберкулезом диктуют решение вопросов междисциплинарного порядка с привлечением к лечению этой категории больных психологов, наркологов, специалистов социальной медицины и других смежных дисциплин. Поэтому с целью снижения риска формирования фиброзно-кавернозного туберкулеза необходимо не только интенсифицировать противоэпидемические мероприятия, но провести поиск новых подходов к организации лечения и реабилитации этой группы пациентов с широким использованием средств патогенетической терапии.

Во второй главе дана клиническая характеристика 358 больных с различными формами туберкулеза лёгких, в том числе 176 больных фиброзно-кавернозным туберкулезом лёгких в соответствии с критериями включения/исключения пациентов в исследование. Кроме стандартных методов исследования использовались методики оценки социальной активности больных туберкулезом, количественного определения приверженности лечению (заявка на изобретение №2013148315 от 29.10.2013г.), авторские методики ранней диагностики мелких каверн и оценки динамики ригидной каверны у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом лёгких (рацпредложения №1970 от 28.10.2011г. и № 1985 от 15.11.2012г.), и усиления противовоспалительного действия ПТП за счет применения иммуномодулятора «Циклоферон» (патент RU 226996). Современные методы статистики, в том числе и использование факторного и кластерный анализ, позволили представить анализируемый материал доказательно.

Результаты собственных исследований, представленные в 3-4 главах, наглядно демонстрируют, что в Курской области за период 2011-2013гг. общая заболеваемости туберкулезом в регионе, а также заболеваемость и доля больных фиброзно-кавернозным туберкулезом лёгких с использованием метода математического прогнозирования имеют

неустойчивую положительную тенденцию к снижению анализируемых показателей.

Несмотря на то, что доля больных фиброзно-кавернозным туберкулезом среди впервые выявленных больных постепенно снижается, летальность больных фиброзно-кавернозной формой туберкулеза среди всех форм туберкулеза при этом составила 63,9%, и что наиболее значимо, МЛУ возбудителя регистрировалась у 64,6% из 316 пациентов фиброзно-кавернозным туберкулезом (в сравнении с другими клиническими формами 35,6% (908 больных); табл.11, с. 66).

Медико-социальные факторы риска развития фиброзно-кавернозного туберкулеза были изучены у 171 больного туберкулезом. К наиболее значимым из них были отнесены: наличие фазы распада (79%) и состояние социальной дезадаптации. Клинические проявления и течение анализировали среди 176 больных с установленным диагнозом фиброзно-кавернозного туберкулеза легких. К клиническим особенностям течения фиброзно-кавернозного туберкулеза были отнесены: наличие различной выраженности интоксикационного синдрома (92%), синдрома бронхолегочного поражения (100%), наличия бактериовыделения (88%), фрустрации (43,2%), стигмации (88%) и низкой приверженности к лечению (7%). Автор обращает внимание на низкую социальную активность больных, их слабую приверженность лечению, препятствующих достижению стойкого клинического эффекта, болезненное пристрастие к алкоголю у многих пациентов и в связи с этим частые нарушения больничного режима.

В пятой главе диссертантом дана оценка проводимых им лечебно-реабилитационных мероприятий среди исследуемых больных фиброзно-кавернозным туберкулезом лёгких. Следует отметить, что разработанная лечебно-реабилитационная программа помогла улучшить приверженность к лечению, повысив тем самым эффективность проводимой комплексной терапии и сократить тем самым резервуар инфекции.

Заключение отражает основные научные положения, которые изложены в соответствующих главах диссертации с одновременным обсуждением полученных результатов. Из которого следует, что своевременное выявление туберкулеза с последующим назначением индивидуализированных режимов этиотропной терапии, патогенетического, хирургического лечения, психологического консультирования, реабилитационных мероприятий, позволяет добиться прекращения бактериовыделения у 90% и клинического улучшения у 95% больных туберкулезом.

Сформулированные диссертантом **выводы и практические рекомендации** изложены четко и корректно, логично вытекают из материалов исследования и в полной мере отражают поставленные цель и задачи научного исследования и имеют несомненную **практическую значимость** для организации лечебно-реабилитационных мероприятий среди больных фиброзно-кавернозным туберкулезом.

Значимость для науки и практики, полученных автором результатов.

Научное и практическое значение диссертационного исследования, выполненного Рублевой Н.В. заключается в том, что на большом клиническом материале с использованием комплекса современных статистических методов были изучены причины формирования, особенности клинических проявлений и течения фиброзно-кавернозной формы туберкулеза в условиях стабилизации эпидемической ситуации, разработаны авторские методики оценки степени приверженности больных лечению, контроля за динамикой каверн на фоне специфического лечения как одного из критериев его эффективности, снижения пристрастия больных к алкоголю, которые были внедрены в работу противотуберкулезных служб Курской, Белгородской, Гомельской областей и г. Минска (Беларусь) и внедрены в учебный процесс на кафедре фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава России.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации. Личный вклад автора заключался в планировании, организации и проведении исследования, формировании цели и задач, определении объёма и методов исследований, создании электронных баз данных, проведении статистической обработки, оформлении и защите работы заявкой на патент, патентом (Способ иммунокоррекции основного курса лечения деструктивных форм туберкулёза лёгких) и двумя рационализаторскими предложениями.

По материалам диссертации **опубликовано** 23 научные работы, из них **5** публикаций в журналах и изданиях, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендованных **ВАК Министерства образования и науки российской Федерации**. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на 17 конференциях различного уровня.

В целом, диссертационная работа Н.В. Рублевой оценивается положительно, принципиальных замечаний по диссертации нет. При знакомстве с данной работой возникли следующие вопросы, требующие уточнения и не принципиальные замечания.

1. Почему из огромного списка препаратов, обладающих иммуномодулирующими свойствами, представленных на рынке фармакологических препаратов, Вами был выбран препарат «Циклоферон»?

2. Чем Вы объясняете низкую хирургическую активность среди больных фиброзно-кавернозной формой туберкулеза, представленную в Вашем исследовании?

Диссертационная работа выглядела бы более выигрышно, если бы в обзоре литературных данных была шире представлена информация об иммуномодулирующей терапии при туберкулезе и в конце каждой главы было бы дано краткое заключение.

Вместе с тем, заданные вопросы и приведенные замечания не носят принципиального характера и не снижают общую высокую оценку диссертации, а отражают большой интерес к представленной работе.

Автореферат в полной мере отражает основные положения и диссертации.

Заключение. Диссертационное исследование Натальи Владимировны Рублевой «Формирование контингентов больных фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких и их реабилитация в условиях стабилизации эпидемической ситуации» по специальности 14.01.16 – «фтизиатрия», является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований содержится решение новой актуальной научной задачи по изучению причин и особенностей формирования контингентов больных фиброзно-кавернозным туберкулёзом лёгких в условиях стабилизации эпидемической ситуации и их сокращении путём разработки и реализации программы лечебно-реабилитационных мероприятий для больных данной категории, имеющей важное научно-практическое и социально-экономическое значение для фтизиатрии.

Диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённым Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – «фтизиатрия».

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, учёный секретарь, ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза», ведущий научный сотрудник отдела эпидемиологии и статистики туберкулёза и новых информационных технологий
107564 г. Москва, Яузская аллея, д. 2.
тел. 8-499-785-91-54
E-mail: cniitramn@yandex.ru
www.cniitramn.ru

Лариса Ивановна Русакова

Подпись доктора медицинских наук
Л.И. Русаковой удостоверяю:
Зам. директора по научной и лечебной
работе ФГБНУ «ЦНИИТ»,
доктор медицинских наук



О.Г. Комиссарова

27 мая 2015г.