

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Челноковой Ольги Германовны на диссертационную работу Кампос Елены Диеговны на тему «Особенности применения патогенетической терапии у больных туберкулезом легких в зависимости от клинико-лабораторных показателей», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия

Актуальность темы

Эффективность лечения больных туберкулезом является важным показателем, оказывающим влияние на эпидемиологию. Результаты лечения по закрытию полостей распада не превышают 70% у впервые выявленных больных при лекарственной чувствительности МБТ и не более 50% при лекарственной устойчивости МБТ. Результаты лечения, оцениваемые по клиническому излечению, не превышают 50% при лекарственной чувствительности МБТ и 30% при лекарственной устойчивости МБТ. В данных условиях актуальным научным направлением является исследование, посвященное повышению эффективности лечения. Учитывая, что успех лечения туберкулеза зависит не только от воздействия на микобактерии противотуберкулезных препаратов, а также от возможностей организма отграничить процесс, способности к репарации, переносимости лечения, применение патогенетической терапии является потенциальной возможностью улучшить результаты лечения. Патогенетическая терапия позволяет индивидуализировать лечение в зависимости от особенностей течения процесса у больного. Диссертационное исследование Е.Д. Кампос посвящено несомненно актуальной теме повышения эффективности лечения больных туберкулезом легких с помощью дифференцированного проведения патогенетической терапии с учетом характера тканевой воспалительной реакции – экссудативной или продуктивной.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Исследование Е.Д. Кампос посвящено выбору рациональных методов патогенетического лечения туберкулеза, способствующих повышению эффективности комплексного лечения в зависимости от характера воспалительной тканевой реакции, экссудативной или продуктивной, показателей иммунной системы, свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты. Диссертация выполнена в традиционном академическом стиле на достаточном методическом уровне, имеет единую логическую структуру. Диссертационное исследование проведено на большом клиническом материале, включающем 246 наблюдений больных инфильтративным туберкулезом легких. Автором сформированы группы больных в соответствии с поставленными задачами, по результатам лечения в которых сделаны достоверные выводы. Полученные результаты автором подвергнуты логическому разбору и статистической обработке с применением современных методов. В диссертации четко сформулирована цель и поставлены задачи, адекватно которым выбраны группы больных для исследования и проведено исследование, позволившее сформулировать научные положения, выводы и рекомендации. Клинические примеры наглядно демонстрируют истинность представленных выводов и рекомендаций. Таким образом, имеются все основания считать сформулированные автором выводы, научные положения и рекомендации обоснованными.

Достоверность и научная новизна

Достоверность исследования Е.Д. Кампос определена тем, что диссертация построена в классическом академическом стиле, имеет единство структуры и содержания. Прослеживается основное участие автора в проведении и написании работы. Методически грамотное построение исследования, большое количество наблюдений, использование сочетания классических методов обследования больных туберкулезом с иммунологическими методами, проведение статистической обработки с

достоверностью, достаточной для биомедицинских научных исследований, значимые различия показателей в группах, позволяют оценить достоверность исследования.

Научная новизна исследования Е.Д. Кампос заключается в том, что на основании клинико-лабораторных данных автором выделены значимые для разных подходов к лечению два варианта течения инфильтративного туберкулеза с экссудативным и продуктивным типом воспалительной тканевой реакции.

Впервые разработаны и обоснованы схемы комплексного лечения больных инфильтративным туберкулезом легких с различным типом воспаления с дифференцированным введением в курс противотуберкулезной терапии Тиотриазолина, Тубосана и Вобэнзима. Впервые доказана эффективность применения предложенных схем, позволяющих повысить эффективность лечения по показателям абацеллирования, закрытия полостей.

В диссертационном исследовании автором впервые доказано снижение частоты побочных токсических реакций на противотуберкулезную терапию при дифференцированном использовании патогенетической терапии, включающей Тиотриазоли, Тубосан и Вобэнзим.

Научная новизна предложенных Е.Д. Кампос методов лечения подтверждается двумя патентами на изобретения.

Таким образом, диссертационное исследование Е.Д. Кампос достоверно и имеет несомненную научную новизну.

Теоретическая и практическая значимость диссертационного исследования Кампос Е.Д. для фтизиатрии состоит в том, что автором на основании клинико-рентгенологических и лабораторных данных выделены варианты течения инфильтративного туберкулеза – с продуктивным и экссудативным типом воспаления, требующие различного подхода к лечению. Автором также предложены новые схемы патогенетической терапии с учетом выделенных клинических вариантов, что позволило

повысить эффективность лечения по закрытию полостей распада в 5 раз и по абациллированию в 7 раз.

В диссертационном исследовании убедительно доказано, что у больных инфильтративным туберкулезом легких с экссудативным типом воспалительной реакции при добавлении к стандартной противотуберкулезной терапии Тиотриазолина и Тубосана, с продуктивным типом – при добавлении Вобэнзима и Тубосана, удалось добиться улучшения показателей иммунного, цитокинового статуса, свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты, снизить частоту и выраженность побочных токсических реакций в 4-6 раз, что в итоге привело к повышению эффективности лечения. Все вышеперечисленное доказывает научную и практическую значимость работы для фтизиатрии.

Результаты диссертационного исследования Кампос Е.Д. внедрены в практическую работу Государственного бюджетного учреждения «Противотуберкулезный клинический диспансер» Ростовской области и его филиалов. Материалы опубликованы в виде 9 научных статей и тезисов, из них 5 работ из перечня ВАК и 2 патента на изобретения. Учитывая особую актуальность проблемы повышения эффективности лечения больных инфильтративным туберкулезом, рекомендуется издание методических материалов для фтизиатров, а также рассмотрения включения обоснованных схем патогенетической терапии в Федеральные клинические рекомендации по лечению туберкулеза.

На основании единой логичной структуры диссертации и автореферата, имеющихся публикаций и выступлений автора по теме исследования, можно сделать заключение об определяющем личном участии Е.Д. Кампос в планировании, выполнении и написании диссертационного исследования.

Оценка состояния диссертации и ее оформления

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав, посвященных результатам собственных исследований, раздела обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, а также списка литературы,

включающего 208 отечественных и 47 иностранных источников. Работа изложена на 215 страницах машинописного текста, иллюстрирована 92 таблицами и 14 рисунками.

Во введении обоснована актуальность проблемы, сформулирована цель, в соответствии с которой определены задачи. Отражена степень разработанности проблемы, сформулирована научная новизна, теоретическая и практическая значимость, а также положения, выносимые на защиту, отражающие основные результаты работы.

Обзор литературы написан научным языком и дает достаточно полное представление по теме исследования, что свидетельствует об эрудированности автора по теме исследования. Автором изложены современные методы иммунотерапии и антиоксидантной терапии. Подробно рассмотрена фармакодинамика отдельных препаратов, создающая предпосылки для применения их в качестве средств патогенетического воздействия у больных туберкулезом легких с различным типом воспалительной тканевой реакции для повышения эффективности комплексного лечения больных туберкулезом. Данные литературы позволили автору обосновать необходимость собственного исследования и представить степень разработанности проблемы.

В главе 2 дана подробная характеристика плана исследования, характеристика клинических наблюдений и методов исследования. Дизайн исследования соответствует поставленным цели и задачам. Представлены принципы разделения больных на группы и распределение методов лечения. Указаны методы статистической обработки данных, применяемые для биомедицинских исследований. Раздел написан полно и дает основание для заключения о достоверности и достаточности методов исследования для получения научно-обоснованных выводов.

В главе 3 «Сравнительный анализ клинико-иммунологических особенностей и состояния системы свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты у больных инфильтративным туберкулезом легких с экссудативным и продуктивным типом воспалительной тканевой реакции»

рассмотрены особенности течения инфильтративного туберкулеза легких у 129 больных с экссудативным типом воспаления и 117 – с продуктивным. У больных исследуемых групп выявлены значимые отличия клинико-рентгенологической картины, показателей иммунного и цитокинового статуса, системы свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты, что позволило обосновать подход к назначению патогенетической терапии в зависимости от типа воспалительной тканевой реакции.

Глава 4 посвящена изучению эффективности стандартной противотуберкулезной терапии и комплексного лечения с включением в курс Тиотриазолина, Тубосана, комбинации Тиотриазолина и Тубосана у больных инфильтративным туберкулезом с экссудативным типом воспаления. Установлено, что назначение Тиотриазолина способствует повышению эффективности лечения по закрытию полостей в 1,8 раза, по абациллированию в 2,7 раза, по сравнению со стандартной противотуберкулезной терапией. Установлено выраженное противовоспалительное и антиоксидантное действие препарата, способствующее подавлению экссудативного компонента тканевых реакций, уменьшению частоты гепатотоксических явлений, что приводило к проведению полных курсов противотуберкулезной терапии без перерывов. Применение Тубосана в составе комплексной терапии способствовало улучшению показателей эффективности лечения по сравнению со стандартной терапией по закрытию полостей в 2,3 раза и абациллированию в 2,4 раза. Установлено выраженное иммуномодулирующее действие Тубосана, оказывающего положительное влияние на восстановление клеточного иммунного ответа, нормализацию цитокинового профиля, а также некоторое улучшение показателей свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты. Самые высокие показатели эффективности лечения достигнут при назначении Тиотриазолина и Тубосана одновременно. По сравнению со стандартной терапией закрытие полостей распада наблюдалось в 5,2 раза чаще, абациллирование в 7,0 раз чаще. Установлено снижение частоты побочных токсических реакций при назначении

Тиотриазолина в 3,4 раза, Тубосана в 2,8 раз, Тиотриазолина и Тубосана в 4,7 раза по сравнению со стандартной терапией.

Глава 5 посвящена изучению эффективности стандартной противотуберкулезной терапии и комплексного лечения с включением в курс Вобэнзима, Тубосана, комбинации Вобэнзима и Тубосана у больных инфильтративным туберкулезом с продуктивным типом воспаления. При использовании Вобэнзима достигнуто повышение эффективности лечения по закрытию полостей в 3,0 раза по сравнению со стандартной противотуберкулезной терапией, Установлено противовоспалительное, рассасывающее и некоторое иммуномодулирующее действие препарата. Применение Тубосана в составе комплексной терапии способствовало закрытию полостей распада и прекращению бактериовыделения у всех больных из исследуемой группы. Установлено значительное иммуномодулирующее действие препарата, в виде восстановления клеточного иммунного ответа, нормализации цитокинового профиля. Улучшение состояния системы свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты клеток также благоприятно сказывалось на эффективности лечения. Уменьшение повреждающего действия АФК не только приводило к усилению рассасывания инфильтрации и закрытию деструкции в легочной ткани, но и способствовало лучшей переносимости химиотерапии, вследствие уменьшения частоты гепатотоксических реакций. Наибольшая эффективность наблюдалась при использовании Вобэнзима и Тубосана одновременно. Достигнуто полное закрытие деструкции и прекращение бактериовыделения у всех больных группы. Также установлено влияние различных методов комплексного лечения на снижение частоты побочных токсических реакций: при назначении Вобэнзима – в 4,3 раза, Тубосана – в 4,2 раз, Вобэнзима и Тубосана – в 6,1 раза по сравнению со стандартной терапией.

В **Обсуждении результатов** нашли отражение все разделы диссертационного исследования, объединены наиболее важные данные, проведено их логическое сравнение и обсуждение. Выводы,

сформулированные автором, соответствуют цели, задачам и логично вытекают из представленных данных, они убедительно обоснованы проведенными исследованиями, их достоверность не вызывает сомнений.

Практические рекомендации сформулированы исходя из результатов исследования и направлены на повышение эффективности лечения больных инфильтративным туберкулезом легких в зависимости от типа воспалительной тканевой реакции.

Автореферат достаточно отражает суть диссертационного исследования, оформлен в соответствии с существующими требованиями.

По материалам диссертации имеется 9 публикаций, в том числе 5 в научных журналах и изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендуемых ВАК, а также получено 2 патента на изобретение РФ.

Основные положения диссертационного исследования были представлены на российских и международных конференциях различного уровня.

Замечаний по работе нет. Диссертационное исследование написано автором самостоятельно, обладает внутренним единством, содержит новые научные результаты и положения, выдвигаемые для публичной защиты, свидетельствуют о личном вкладе автора в науку.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационное исследование Кампос Елены Диеговны на тему: «Особенности применения патогенетической терапии у больных туберкулезом легких в зависимости от клинико-лабораторных показателей», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 - Фтизиатрия, является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под научным руководством доктора медицинских наук, профессора Шовкун Л.А., в которой содержится решение актуальной научной и практической задачи – повышение

эффективности лечения больных инфильтративным туберкулезом легких с экссудативным и продуктивным типом воспалительной тканевой реакции путем назначения патогенетического лечения в зависимости от характера воспаления, показателей иммунного и цитокинового статуса, системы свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты.

По актуальности, научной новизне, объему исследования представленная диссертационная работа Кампос Елены Диеговны «Особенности применения патогенетической терапии у больных туберкулезом легких в зависимости от клинико-лабораторных показателей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук соответствует требованиям пункта 9 постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. №842 «О порядке присуждения ученых степеней» (с изменениями от 21.04.2016 №335), предъявляемых к кандидатским диссертациям, а ее автор Кампос Елена Диеговна заслуживает присуждения ей искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 - Фтизиатрия.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой фтизиатрии,
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
"Ярославский государственный медицинский университет "
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, доцент

 Челнокова О.Г.

Почтовый адрес: 150000. г. Ярославль, Революционная 5.
Тел. (4852)484138.
E-mail chelnokova@bk.ru

Подпись заведующей кафедрой фтизиатрии,
доктора медицинских наук, доцента
Ольги Германовны Челноковой заверяю

Ученый Секретарь Ученого Совета
ФГБОУ ВО «Ярославский государственный
медицинский университет» Министерства
Здравоохранения кандидат медицинских наук



Потапов М.П.