

ОТЗЫВ

официального оппонента Шовкун Людмилы Анатольевны на диссертацию Таххан Абдулраззак на тему: «Особенности течения и эффективность лечения больных деструктивным инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких в зависимости от уровня содержания неоптерина и RANTES в сыворотке крови», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия.

Актуальность избранной темы

Повышение эффективности лечения больных деструктивным туберкулезом является одним актуальных направлений научных исследований во фтизиатрии. Несмотря на внедрение в практику новых противотуберкулезных препаратов, результаты лечения впервые выявленных больных являются недостаточными. Закрывание полостей распада достигают чуть более чем у половины впервые выявленных больных. Особенно перспективным является разработка персонифицированного комплексного подхода с применением этиотропного и патогенетического лечения с учетом особенностей патогенеза остро прогрессирующих форм больных деструктивным инфильтративным и диссеминированным туберкулезом.

Представляют научный интерес лабораторные показатели в сыворотке крови неоптерин и RANTES, которые до настоящего времени недостаточно изучены при туберкулезе, однако имеются предпосылки для их применения с целью оценки остроты течения туберкулеза.

Несмотря на рост числа больных ко-инфекцией ВИЧ и туберкулез, у которых наблюдается острое прогрессирование и часто неблагоприятные исходы, актуальным является диагностика и лечение остро прогрессирующих деструктивных форм туберкулеза у пациентов, не имеющих сопутствующих заболеваний и состояний, вызывающих выраженное угнетения иммунитета. На основании вышеизложенного тема диссертации Таххан Абдулраззак актуальна.

Целью исследования явилось совершенствование диагностики острого прогрессирования туберкулеза и повышение эффективности лечения больных деструктивным инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких с помощью оценки содержания в сыворотке крови неоптерина и RANTES и индивидуальных подходов к применению патогенетической терапии. Для выполнения поставленной цели было сформулировано и решено 4 задачи, свидетельствующих о последовательности и комплексности проведения исследования.

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

Все положения, выносимые на защиту, соответствуют специальности 3.1.26. Фтизиатрия. Комплексный методологический подход подтверждается объективностью и обоснованностью научных положений и рекомендаций, достоверностью результатов диссертационного исследования. Полученные результаты логично аргументированы и представлены в виде выводов и практических рекомендаций. Работа выполнена на достаточном клиническом материале с использованием современных методов исследования и статистической обработки цифровых данных с применением специальных программ. Исследование было выполнено за пять этапов, которые описаны и изложены в виде схемы в тексте диссертации и отражены в автореферате. На каждом из этапов формировались группы больных в соответствии с поставленными задачами. Объем выборки достаточен, обследовано 310 впервые выявленных больных туберкулезом и сформировано две группы пациентов: 198 человек без признаков острого прогрессирования и 112 – с признаками острого прогрессирования. Содержание неоптерина и RANTES определялась у 73 больных. Обследование проводили при поступлении и через 6 месяцев лечения. Достоверность полученных результатов обеспечена использованием адекватных поставленной цели и задачам исследования методов медицинской математической статистики, тщательным анализом и интерпретацией полученных результатов. Применена статистическая обработка информации при помощи программ Microsoft Excel и NanoStat 1.10. Использована описательная статистика. Проведена проверка распределения по основным показателям в группах, которая показала нормальное распределение и близкое к нормальному. Количественные показатели представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm m$). Оценка статистической значимости различий сравниваемых величин двух независимых групп и изменений показателей в группах проводилась при помощи критерия Стьюдента. Критический уровень значимости различий между группами был принят равным $p = <0,05$. Для оценки статистической взаимосвязи высчитывали коэффициент корреляции Пирсона (r). По значению коэффициента Пирсона определяли силу взаимосвязи r от 0 до 0,3, очень слабая; от 0,3 до 0,5, слабая; от 0,5 до 0,7, средняя; от 0,7 до 0,9, высокая.

Автор сформулировал 4 положения, выносимых на защиту. Все научные положения четко аргументированы, обоснованы, полноценно раскрыты, рекомендации логичны, последовательны, отражают цель и задачи исследования в главах собственных исследований. Использование в работе современных методических подходов к изложению материала позволило автору обосновать важные научные положения, сделать выводы и практические рекомендации.

Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленной цели и задачам, четко сформулированы, имеют важное научное и практическое значение и могут служить руководством в клинической практике врачей-фтизиатров. Следует отметить глубокую и всестороннюю разработку проблемы. Таким образом, степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций следует считать высокой.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации

Научная новизна исследования является многокомпонентной и не вызывает сомнений. Автором впервые на примере Ярославской области (ЯО) изучено влияние остро прогрессирующих деструктивных процессов на эпидемиологическую ситуацию и результаты лечения впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания. Установлено, что на фоне улучшения основных эпидемических показателей по туберкулезу в 2010-2019 гг. в ЯО наблюдалась недостаточная эффективность лечения деструктивных форм туберкулеза по критериям закрытия полостей распада и клинического излечения. Среди значимых причин низкой эффективности лечения когортное исследование установило особенности туберкулезного процесса при выявлении больных инфильтративным и диссеминированным деструктивным туберкулезом в виде острого прогрессирования. Необходимо отметить, что автору удалось последовательно доказать, в начале на основании статистических данных и далее когортным методом, что именно остро прогрессирующие деструктивные формы оказывают негативное влияние на эпидемический процесс на территории Ярославской области и результаты лечения больных.

Впервые автором изучена и установлена прямая корреляция уровня неоптерина и RANTES с остротой течения деструктивного инфильтративного и диссеминированного туберкулеза легких, что позволяет отнести повышение уровня неоптерина и RANTES к новым информативным критериям диагностики острого прогрессирования заболевания для своевременного выделения данной категории больных среди всех больных инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких.

Установлено, что включение в комплексное лечение больных инфильтративным и диссеминированным деструктивным туберкулезом легких с признаками острого прогрессирования гамма-D-глутамил-триптофан натрия при высоком уровне неоптерина (более 26,5 нмоль/л) и глутамил-цистеинил-глицин динатрия при низком уровне неоптерина (менее 9,6 нмоль/л) приводит к восстановлению показателей неоптерина и RANTES к 6 месяцам и позволяет улучшить результаты лечения.

Впервые разработан научно-обоснованный алгоритм диагностики острого прогрессирования заболевания у больных инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких при выявлении заболевания с использованием неоптерина и RANTES, а также применения индивидуальной схемы патогенетической терапии.

Значимость для науки и практики, полученных автором диссертации результатов

Диссертация Таххан Абдулраззак имеет научную и практическую значимость. Установлено влияние остро прогрессирующих инфильтративного и диссеминированного туберкулеза легких на эпидемиологический процесс и низкие результаты лечения больных туберкулезом в Ярославской области. Показана необходимость выделения данной категории больных с острым прогрессированием при выявлении и учитывать статистически. Практическую ценность имеет результат исследования - в 38,4% случаев были трудности определения остроты прогрессирования инфильтративного и диссеминированного туберкулеза, что определяет необходимость более четкой разработки критериев острого прогрессирования деструктивных форм туберкулеза.

Теоретическая значимость связана с расширением знаний по проблеме остро прогрессирующих форм туберкулеза о динамике содержания в крови неоптерина и RANTES, как показателей, выявляющих комплекс нарушений в иммунном звене и развитии воспалительной реакции. Выявлена прямая корреляция между высоким уровнем неоптерина и RANTES с остротой прогрессирования туберкулеза. Полученные данные позволили отнести высокий уровень неоптерина и RANTES к дополнительным критериям диагностики острого прогрессирования деструктивных форм, что имеет практическое значение и способствует улучшению диагностики остроты прогрессирования.

Сохранение повышенного уровня неоптерина и RANTES у больных остро прогрессирующим деструктивным инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких через 6 месяцев лечения коррелировало с замедленной инволюцией процесса и неблагоприятными результатами лечения, что указывает на необходимость проведения иммунокоррекции при выявлении признаков острого прогрессирования.

Автором разработан алгоритм диагностики и индивидуализированных подходов к лечению, который позволил повысить результаты лечения остро прогрессирующих деструктивных форм туберкулеза легких.

Таким образом, получены результаты о диагностическом значении неоптерина и RANTES для определения фазы острого прогрессирования у больных инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких и

необходимости применения патогенетической терапии для их коррекции, что позволяет повысить эффективность лечения данной категории больных. Диссертация охватывает основные вопросы актуальной научной проблемы и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается полученными результатами, а также наличием последовательной схемы исследования; содержит новые научные результаты и свидетельствует о личном вкладе автора диссертации в науку.

Практические рекомендации сформулированы автором четко и используются в работе врачей-фтизиатров Ярославской области и кафедры фтизиатрии Ярославского медицинского университета. Таким образом, автор представил новые подходы к повышению эффективности комплексного лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких путем выделения больных с остро прогрессирующим течением с помощью дополнительных критериев – содержания неоптерина и RANTES и разработал научно-обоснованный алгоритм диагностики и персонализированных подходов к патогенетической терапии.

Структура и основное содержание работы

Диссертация Таххан Абдулраззак имеет общепринятую структуру, изложена на 147 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 17 таблицами и 17 рисунками, содержит клинические примеры и алгоритм, а также схему этапов исследования. Список литературы включает в себя 163 (120 Российских и 43 зарубежных) источника.

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, 5 из них в журналах, рецензируемых ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Во введении обоснована актуальность исследования, сформулированы цель, задачи, представлена научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту, внедрение результатов исследования, степень разработанности исследуемой проблемы, личный вклад автора, публикации, а также сведения о структуре и объеме диссертации.

Обзор литературы отражает актуальность темы исследования и знание автором публикаций по изучаемой проблеме. Автором приведены сведения об особенностях эпидемиологической ситуации по туберкулезу и эффективности лечения больных туберкулезом легких в современных условиях, представления об остро прогрессирующих деструктивных формах туберкулеза, которые были впервые сформулированы А.Г. Хоменко, В.И. Чукановым, В.А. Мишиным, Б.С. Кибриком. Представлены основные предпосылки для исследования - необходимость своевременного выделения среди всех больных инфильтративным

и диссеминированным деструктивным туберкулезом группы с остропрогрессирующим течением и применение патогенетической терапии, в частности иммунокоррекции. Автором указано, что термин «остропрогрессирующие деструктивные формы» не входит в классификацию туберкулеза, имеются разночтения его применения и критериев, в связи с этим существует высокая актуальность выделения данных форм как, предшествующих развитию казеозной пневмонии. Автором показано, что термин используется ведущими учеными в современных условиях и требует уточнения, вызывает затруднения на практике. Представлены сведения о неоптерине и RANTES и возможностях их использования для определения остроты течения туберкулеза. Данные показатели представляют интерес именно как результат функциональной активности макрофагов и уровень воспалительных реакций. Автором также представлен предшествующий опыт других исследователей по применению иммунопрепаратов в лечении туберкулеза и теоретически обоснован выбор двух из них, включенных в исследование в зависимости от уровня неоптерина. На основании анализа 163 источников литературы автором доказана необходимость проведения данного исследования, актуальность и своевременность которого не вызывает сомнения. Автор логично подводит читателя к пониманию основной проблемы в теории и практике диагностики остропрогрессирующих деструктивных форм туберкулеза, существующих проблемах в данном вопросе и возможные пути решения, сформулированные в заключении к обзору.

Вторая глава традиционно посвящена материалам и методам исследования. Подробно изложен дизайн исследования, представлена схема по этапам выполнения и анализа результатов, дана общая характеристика пациентов, корректно отражено формирование групп больных, изложены критерии остроты течения деструктивного туберкулеза. Представлены методы исследования. Кроме общепринятых методов, автором включены были лабораторные методы определения уровня неоптерина и RANTES, субпопуляций лимфоцитов.

Третья глава посвящена изучению особенностей эпидемиологии и эффективности лечения деструктивных форм туберкулеза легких в Ярославской области в 2010 – 2019гг. Для исключения влияния пандемии коронавирусной инфекции автором вполне логично не был включен в исследование данный период времени. Проведен анализ статистических данных ГБУЗ ЯО «Областная клиническая туберкулезная больница» за 2010-2019гг. в сравнении с показателями по Российской Федерации и Центральному Федеральному округу. Полученные данные представляют научно-практический интерес. Автором убедительно доказано, что в условиях относительно низкой распространенности ко-инфекции ВИЧ и туберкулез, на эпидемиологическую ситуацию и результаты лечения оказывают остропрогрессирующие деструктивные формы, в частности

инфильтративный и диссеминированный формы туберкулеза. Это является веским аргументом необходимости всестороннего изучения данной проблемы.

На втором этапе исследования были изучены особенности туберкулеза при выявлении, результаты лечения и факторы, влияющие на эффективность лечения в когорте из 310 впервые выявленных больных в 2015-2019 гг. в ЯО с инфильтративным и диссеминированным туберкулезом с полостями распада и бактериовыделением, с ВИЧ – негативным статусом с проспективным наблюдением в течение 24-36 месяцев. У каждого больного на момент выявления туберкулеза изучили признаки острого прогрессирования. Выделены две группы больных: 198 больных без признаков острого прогрессирования и 112 больных с признаками острого прогрессирования. На основании результатов детально анализа клинико-рентгенологической картины и лабораторных данных автор делает вывод о том, что 61,6% больных остропрогрессирующими формами имели клинические, рентгенологические и лабораторные признаки острого прогрессирования, а 38,4% больных имели лишь рентгенологические и лабораторные признаки остропрогрессирующих форм. Это доказывает необходимость совершенствования подходов к диагностике остроты прогрессирования и обосновывает дальнейшее направление исследования.

Автором наблюдались больные до наступления исходов заболевания, что является критерием качественно проведенного исследования. Длительность сроков наблюдения составила 24-36 месяцев, что отражает замедленную положительную динамику при остропрогрессирующих формах и трудности лечения. В исследовании показано, что именно в группе остропрогрессирующих форм преобладало хроническое течение заболевания - 66,1% случаев и летальные исходы - 13,4% случаев и низкое клиническое излечение - 17% наблюдений. Все результаты объяснимы низкой способностью к заживлению у больных остропрогрессирующими формами, отражает длительное сохранение воспалительных процессов и иммунных нарушений, что приводит к сохранению деструкций и неблагоприятным исходам. У больных без признаков острого прогрессирования преобладало клиническое излечение - 79,8%.

Таким образом, именно особенности туберкулезного процесса, которые определяются как остропрогрессирующее течение при выявлении, играли значимую роль для результатов лечения. В виду чего необходимы дополнительные критерии для объективной диагностики острого прогрессирования при выявлении туберкулеза.

Четвертая глава посвящена изучению содержания неоптерина и RANTES в сыворотке крови 73 больных инфильтративным и диссеминированным деструктивным туберкулезом в сравнении с 30 здоровыми донорами. Среди больных туберкулезом у 36 больных были признаки острого прогрессирования, у

37 больных не было признаков острого прогрессирования. Автору удалось исключить влияние ранее известной сопутствующей патологии на иммунологические показатели, так как в выборку не включали больных туберкулезом с любой тяжелой сопутствующей патологией, с ВИЧ – инфекцией, с сахарным диабетом, с другими инфекционно-воспалительными заболеваниями, системными заболеваниями, а также больных, лечившихся препаратами с иммуносупрессивным действием в течение двух лет до выявления туберкулеза. Группы были сопоставимы по возрасту и полу. Из лабораторных критериев выбрали СОЭ и СРБ для изучения корреляции с исследуемыми показателями неоптерин и RANTES, как наиболее информативные по данным литературы (Авербах М.М. мл, 2021 и др.) для диагностики острого прогрессирования туберкулеза, с чем можно согласиться.

Автором установлено, что содержание неоптерина и RANTES у больных деструктивным инфильтративным и диссеминированным туберкулезом при выявлении без признаков острого прогрессирования было выше чем у здоровых доноров ($p < 0,05$). У больных с признаками острого прогрессирования выявлено наиболее высокое содержание неоптерина и RANTES $37,90 \pm 8,96$ нмоль/л и $90908,33 \pm 7694,81$ пг/мл соответственно ($p < 0,05$), что позволило их отнести к диагностическим критериям остро прогрессирующего течения инфильтративного и диссеминированного туберкулеза при значениях неоптерина выше 26,5 нмоль/л и RANTES более 83387 пг/мл (95% показателей были выше у больных остро прогрессирующими формами). При изучении корреляции содержания неоптерина и RANTES с клиническими признаками интоксикации и бронхолегочным синдромом явной зависимости не установлено ($r = 2,5$, $r = 1,34$, $r = 2,17$ $r = 1,05$). В обеих группах больных выявлена положительная корреляция средней силы между содержанием неоптерина с площадью инфильтрации ($r=0,54$, $r=0,51$) и сильная связь с площадью деструкции ($r=0,83$, $r=0,89$).

Из лабораторных показателей гемограммы у пациентов с остро прогрессирующим течением отмечалось достоверное увеличение значений острофазовых лабораторных показателей СРБ $42,00 \pm 11,5$ г/л и СОЭ $29,46 \pm 5,83$ мм в час и по сравнению с группой больных обычным течением туберкулеза ($p < 0,05$). Установлена положительная корреляционная зависимость средней силы между содержанием неоптерина у больных обеих групп и СОЭ ($r=0,63$, $r=0,52$) и высокая корреляция между неоптеринем и СРБ ($r=0,83$, $r=0,69$). Наблюдалась слабая положительная корреляция между уровнем RANTES и СОЭ ($r=0,47$, $r=0,35$) и между RANTES и СРБ ($r=0,37$, $r=0,24$).

Уровень CD3, CD4, CD8, CD4/ CD8, CD 20 и CD25 лимфоцитов у больных находился в пределах нормальных значений. Уровень HLA-DR + клеток был повышен в обеих группах, что отражает активацию иммунитета в ответ на

туберкулезную инфекцию. Содержание субпопуляций лимфоцитов не имело статистически значимых отличий в исследуемых группах ($p > 0,05$). Корреляций между содержанием популяций и субпопуляций лимфоцитов и неоптерином и RANTES в обеих группах не обнаружено ($r < 0,3$). Данный факт показывает важность определения функциональной способности клеток, которая и оценивалась исследователем по уровню неоптерина. Поэтому данный показатель можно отнести к ранним диагностическим критериям острого прогрессирования.

В исследовании показана новая группа больных с остропрогрессирующими формами, выделенная автором эмпирически. Автором она описана как особая, наиболее неблагоприятная группа больных остропрогрессирующими деструктивными инфильтративным и диссеминированным туберкулезом с поздней диагностикой заболевания при распространенном процессе, а также с тяжелой сопутствующей патологией и предшествующей иммуносупрессивной терапией, на фоне которой и развивается остропрогрессирующий туберкулез. Действительно, занимаясь данной темой нельзя полностью исключить больных с тяжелой сопутствующей патологией, но здесь как раз и можно предположить, что будут наибольшие изменения в иммунном статусе и наиболее неблагоприятные исходы. Автором вполне логично отдельно от других групп изучены содержание исходного уровня неоптерина и RANTES у 17 таких больных, из них инфильтративный туберкулез у 7 пациентов, диссеминированный туберкулез у 10 пациентов. У данной группы больных также было изучено содержание RANTES при выявлении и проведен сравнительный анализ показателей в группах с острым прогрессированием с высоким неоптерином и группой больных без признаков острого прогрессирования. Установлено, что у больных с остропрогрессирующим туберкулезом с фоновыми тяжелыми сопутствующими заболеваниями и распространенным туберкулезом наблюдали снижение неоптерина менее 9,6 нмоль/л, что также прогностически неблагоприятно при содержании RANTES более 83387 пг/мл.

Таким образом, выявленные взаимосвязи позволили отнести повышение неоптерина и RANTES к интегральным диагностическим и прогностическим критериям остропрогрессирующего течения деструктивного инфильтративного и диссеминированного туберкулеза. Установлены значения для каждого показателя, на которые необходимо ориентироваться при определении остроты прогрессирования, что имеет научно-практическое значение и является одним из основных результатов работы.

Пятая глава состоит из **двух подглав** и посвящена течению заболевания с учетом уровня исследуемых показателей и их динамике на фоне лечения, в том числе с применением иммунологических препаратов. **В первой подглаве** автором изучена динамика заболевания и содержания неоптерина и RANTES через 6

месяцев у 58 больных инфильтративным и диссеминированным деструктивным туберкулезом в зависимости от остроты процесса при выявлении заболевания. Обследовано 2 группы больных: в первую группу включен 21 больной с признаками острого прогрессирования из ранее сформированной группы больных с острым прогрессированием при выявлении 36 человек (15 больных получали иммунотерапию, что повлияло на изучаемые показатели и на данном этапе данные больных были исключены из этой группы). Во вторую группу включены также ранее обследованные 37 больных без признаков острого прогрессирования.

После определения содержания неоптерина и RANTES через 6 месяцев у 19 больных остропрогрессирующими формами (2 больных умерли от прогрессирования процесса) и у 37 больных без признаков острого прогрессирования, проведено сравнение содержания показателей с исходными данными в каждой группе и между группами, а также сравнение с рентгенологической картиной и лабораторными показателями, с которыми ранее проводили корреляцию при выявлении – с площадью инфильтрации и площадью деструкций, СОЭ и СРБ. Изучены результаты лечения, исходы заболевания через 18-24 месяца в выделенных группах. Установлено, что у больных с признаками острого прогрессирования уровень неоптерина через 6 месяцев был значительно выше, в среднем, в 2 раза - $19,71 \pm 4,12$ нмоль/л по сравнению с больными без признаков острого прогрессирования - $9,72 \pm 2,14$ нмоль/л ($p < 0,05$). У больных без признаков острого прогрессирования через 6 месяцев неоптерин приближался к нормальным значениям ($p > 0,05$). Содержание RANTES через 6 месяцев в группе больных остропрогрессирующими формами $77180,91 \pm 5951,03$ пг/мл был не значимо выше, чем у больных без признаков острого прогрессирования $68915,86 \pm 6754,61$ пг/мл ($p > 0,05$).

Полученные результаты по неоптерину указывают на длительное сохранение нарушение клеточной активации и межклеточного взаимодействия и замедленную его инволюцию у больных с остропрогрессирующими формами. Сохранение иммунных нарушений безусловно коррелирует с низкими результатами лечения. Площадь инфильтрации и деструкции легочной ткани у пациентов из группы с остропрогрессирующим течением, продолжали превышать соответствующие показатели у больных без признаков острого прогрессирования через 2, 4 и 6 месяцев наблюдения. Наблюдались замедленные темпы рассасывания инфильтрации и сохранение деструкций размерами более 4 см в группе остропрогрессирующих форм. В группе без острого прогрессирования наблюдалось постепенное рассасывание инфильтрации и уменьшение в размерах и закрытия полостей распада к 6 месяцу.

В группе больных остропрогрессирующими формами уровень неоптерина и RANTES через 6 месяцев имели корреляцию средней силы с размерами

инфильтрации ($r=0,52$ $r=0,64$) и высокой силы с размерами деструкции ($r=0,82$ $r=0,76$), а у больных без признаков острого прогрессирования - средней силы для инфильтрации ($r=0,62$ $r=0,64$) и деструкций ($r=0,68$ $r=0,59$). Данное наблюдение подтверждает диагностическую ценность неоптерина и RANTES для определения остроты течения и прогноза торпидного течения на фоне обычных режимов лечения.

Установлено, что через 6 месяцев лечения концентрация неоптерина у больных остропрогрессирующими формами положительно со средней силой коррелировала со значениями СОЭ ($r=0,52$) и с высокой силой с концентрацией СРБ ($r=0,88$). Так как в группе больных без признаков острого прогрессирования происходила нормализация СОЭ и СРБ, неоптерин и RANTES достоверно не отличались от показателей здоровых доноров, то корреляции не рассматривали. RANTES положительно коррелировала с СОЭ в группе больных с остропрогрессирующим течением со средней силой ($r=0,57$), для СРБ корреляция была слабая ($r=0,46$). Иммунные нарушения и выраженные воспалительные реакции, регистрируемые по лабораторным признакам сохраняющиеся в течение 6 месяцев, привели к тому, что деструкции у больных, выявленных с остропрогрессирующим туберкулезом через 6 месяцев лечения, не имели тенденции к закрытию в 71% случаев.

Полученные результаты достоверно показали разницу между группами больных с явно неудовлетворительными исходами при остропрогрессирующих формах, которые имелись у больных при выявлении заболевания. Выявленные нарушения безусловно требуют коррекции и необходимость выбора методов, влияющих на эффективность лечения.

Вторая подглава логично вытекает из первой и посвящена использованию индивидуализированного подхода для коррекции содержания неоптерина и RANTES у больных остропрогрессирующими формами. Применение при высоком содержании неоптерина (более 26,5 нмоль/л) у 15 больных гамма-D-глутамил-триптофан натрия, при низком содержании неоптерина (менее 9,6 нмоль/л) у 15 больных глутамил-цистеинил-глицин динатрия привело к восстановлению показателей неоптерина и RANTES у больных с признаками острого прогрессирования к 6 месяцу лечения. Восстановление содержания неоптерина и RANTES коррелировало с положительными результатами лечения и достижением излечения в течение 24-36 месяцев у 87% больных против 19% больных контрольной группы без использования иммунотерапии.

Заключение логично подводит итог проведенного исследования. Дано лаконичное изложение материалов исследования и полученных результатов с их анализом. Диссертация заканчивается шестью выводами и четырьмя

практическими рекомендациями, которые полностью соответствуют ее содержанию. Выводы научно обоснованы клиническими наблюдениями, правильной методологией исследования, статистически достоверны, аргументированы, соответствуют цели и задачам исследования. Рекомендации необходимо использовать в деятельности практических врачей.

Следует отметить хороший литературный язык и грамотность автора, а также достаточную иллюстрацию работы рисунками, таблицами, клиническими примерами. Работа обладает внутренним единством. По построению, объему, оформлению и изложению материала диссертация соответствует критериям ВАК.

Автореферат с достаточной полнотой отражает основное содержание диссертации. По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе 5 из них в научных журналах и изданиях, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендуемых ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертации. Основные положения диссертации представлены в виде устных докладов на Всероссийских научных конференциях.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Рассмотренные в диссертационном исследовании и публикациях вопросы имеют практическое и теоретическое значение. Результаты диссертационной работы, предложенный автором алгоритм диагностики и лечения острого прогрессирования деструктивных форм необходимо активно внедрять в работу противотуберкулезных учреждений, что будет способствовать улучшению эпидситуации по туберкулезу на территориях и повышать эффективность лечения больных. Результаты работы внедрены в научную и практическую деятельность кафедры фтизиатрии Ярославского медицинского университета.

Принципиальных замечаний по диссертации и автореферату нет, есть пожелание – по материалам диссертации написать методические рекомендации для врачей фтизиатров.

В дальнейших исследованиях интересно исследовать влияние применяемых препаратов на уровень ИФН- гамма и активность макрофагов (фагоцитоз) и корреляцию с уровнем неоптерина и RANTES.

Личное участие соискателя в получении результатов

Автор непосредственно осуществлял аналитический обзор научной литературы, участвовал в разработке идеи, создании дизайна исследования, анализе статистических данных по эпидситуации, непосредственно наблюдал больных и выполнял лабораторные исследования, проводил сбор данных, анализ, статистическую обработку и оформление результатов диссертационного исследования, научную интерпретацию и разработку практического применения

полученных результатов в виде алгоритмов, а также подготовил публикации и текст диссертации с авторефератом.

При изучении диссертации возникли вопросы:

1. Какая динамика показателей субпопуляций клеток CD3, CD8, CD4/ CD8, CD 20, CD25, HLA-DR наблюдалась после 6 месяцев лечения при различном течении туберкулеза?
2. Имелись ли различия в показателях неоптерина и RANTES у больных с МЛУ?
3. Чем Вы руководствовались в назначении при высоком содержании неоптерина (более 26,5 нмоль/л) у 15 больных - гамма-D-глутамил-триптофан натрия, а при низком содержании неоптерина (менее 9,6 нмоль/л) у 15 больных - глутамил-цистеинил-глицин динатрия?


Вопросы и замечания, возникшие при изучении диссертационной работы не являются значимыми и не умаляют достоинств работы.

Заключение

Диссертационная работа Таххан Абдулраззак на тему: «Особенности течения и эффективность лечения больных деструктивным инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких в зависимости от уровня содержания неоптерина и RANTES в сыворотке крови», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная научная и практическая задача – совершенствование диагностики острого прогрессирования деструктивного инфильтративного и диссеминированного туберкулеза и повышение эффективности лечения путем разработки и применения научно-обоснованного персонализированного алгоритма диагностики и дифференцированного применения иммунотерапии остропрогрессирующих форм с использованием показателей неоптерина и RANTES, что имеет существенное значение для медицинской науки и фтизиатрии, в частности.

Диссертационная работа Таххан Абдулраззак на тему: «Особенности течения и эффективность лечения больных деструктивным инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких в зависимости от уровня содержания неоптерина и RANTES в сыворотке крови», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, обоснованности основных положений и выводов, научно- методическому уровню соответствует требованиям п. 9-10 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335, 01.10.2018 г. № 1168,

20.03.2021 №426), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия.

Заведующий кафедрой туберкулеза
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения «Ростовский
государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
профессор, доктор медицинских наук  Шовкун Людмила Анатольевна

телефон: 8 (863)263-44-07,

e-mail: lshovkun@mail.ru

Адрес: 344022, Российская Федерация, Ростовская область,

г. Ростов – на – Дону, переулок Нахичеванский, 29

13.02.2023 г.

Подпись профессора Л.А. Шовкун заверяю
Ученый секретарь Ученого Совета ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
доктор медицинских наук, доцент  Сапронова Н.Г.

