

**Отзыв
официального оппонента Асеева Александра Владимировича, доктора
медицинских наук на диссертационную работу
Хитевой Антонины Юрьевны
на тему «Химиотерапия туберкулеза органов дыхания у детей и
подростков после хирургического лечения» на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности**

14.01.16 – фтизиатрия

Актуальность темы диссертации

Последние 15 лет существует относительная стабилизация ситуации по туберкулезу в России, происходит снижение показателей зарегистрированной заболеваемости и смертности населения от туберкулеза. Однако, при первичной диагностике туберкулеза распад легочной ткани выявляют у 2,9% детей до 14 лет и у 27,2% подростков. К окончанию основного курса химиотерапии, полости распада легочной ткани сохраняются у 22,0% впервые выявленных и у 60,6% больных, поступивших на повторное лечение, что служит показанием к проведению операций. В лечении детей, больных туберкулезом, к сожалению, возникает необходимость использования хирургического метода, у больных распространенным процессом нередко объем операции – пневмонэктомия. В послеоперационном периоде необходимо продолжать противотуберкулезную химиотерапию, вопрос о спектре используемых препаратов уже решен, а вот вопрос о длительности послеоперационного лечения с точки зрения персонифицированного подхода к конкретному больному пока остается открытым.

Представленная диссертация Хитевой Антонины Юрьевны посвящена проблеме обоснования длительности химиотерапии после хирургического лечения туберкулеза органов дыхания у детей и подростков на основании клинических, лабораторных и рентгенологических методов исследования. С

учетом выше изложенного тема исследования отличается высокой актуальностью.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций сформулированных в диссертации

Диссертация Хитевой Антонины Юрьевны основана на достаточном (репрезентативном) клиническом материале - 50 детей старшего возраста (12-14 лет) и подростков (15-17 лет) после хирургического вмешательства, находившихся на лечении в детско-подростковом отделении ФГБНУ «ЦНИИТ». Все полученные данные были систематизированы и представлены в виде таблиц, рисунков и фото материалов. Статистическая обработка полученных результатов выполнена с применением программного обеспечения Microsoft Excel и расчетом критерия Стьюдента с соблюдением рекомендаций для медицинских исследований. Выносимые на защиту положения корректны, убедительны и являются логичным следствием проведенной научной работы. Полученные автором выводы в полном объеме соответствуют поставленным задачам и полностью обоснованы. Практические рекомендации являются результатом анализа беспрецедентного клинического материала в мировом масштабе и имеют непосредственное клиническое значение для обоснования длительности химиотерапии после хирургического лечения туберкулеза органов дыхания у детей и подростков на основании клинических, лабораторных и рентгенологических методов исследования, а за счет этого - повышения эффективности лечения детей и подростков, больных туберкулезом органов дыхания.

Достоверности и ценности полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Выполненная статистическая обработка материала с использованием методов описательной и доказательной статистики позволяет считать полученные результаты данного научного исследования достоверными. Кроме того, достоверность результатов данного исследования подтверждена результатами ближайших и отдаленных наблюдений после завершения основного курса лечения в соответствии с системой GRADE

Результатом исследования стало предложение автором новых подходов к формулированию критериев для обоснования персонифицированной химиотерапии после хирургического вмешательства по поводу туберкулеза органов дыхания у детей старшего возраста и подростков на основе результатов клинического, лабораторного и рентгенологического исследования. Предложена прогностическая модель прогнозирования риска развития осложнений и обострения туберкулеза в послеоперационном периоде на основе изучения динамики изменения комплекса маркеров острой фазы воспаления (гемоксигеназа-1, сывороточный амилоид А и С-реактивный белок).

Ценность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций заключается в дальнейшем совершенствовании помощи детям, больным туберкулезом органов дыхания. Предложены научно-обоснованные рекомендации по назначению режимов химиотерапии различной длительности после хирургического вмешательства по поводу туберкулеза органов дыхания у детей и подростков. Установлено, что повышение уровня САА в сочетании с выявленным ростом МБТК из операционного материала свидетельствует о сохранении активности воспалительного процесса и служит основанием для проведения химиотерапии в течение 6 мес. после операции. Прогностическим критерием развития послеоперационного осложнения (экссудативный плеврит) или обострения туберкулезного процесса на ранних сроках (1 неделя, 1 месяц) после операции служит одновременное повышение СРБ и САА. Итогом такой работы является более

успешная реализация национальной программы по снижению заболеваемости и смертности населения от туберкулеза.

Значимость для медицинской науки и практики полученных автором результатов

Разработаны научно-обоснованные рекомендации по назначению режимов химиотерапии различной длительности после хирургического вмешательства по поводу туберкулеза органов дыхания у детей и подростков, которые подтверждены патентом Российской Федерации. Результаты исследования внедрены в практическую деятельность детско-подросткового отделения ФГБНУ «ЦНИИТ и лекционном материале Учебных Центров ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза».

Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по классическому типу и состоит из введения, обзора литературы, характеристики больных и методов исследования, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Материал изложен на 160 страницах машинописного текста, иностранных. Диссертация иллюстрирована 43 рисунками и документирована 16 таблицами, 9 клиническими примерами.

Во введении указана актуальность темы, приведены сведения позволяющие логично определить цель исследования, сформулированы задачи исследования, необходимые для ее достижения. Введение содержит положения, выносимые на защиту, в нем указаны научная новизна и практическая значимость диссертационной работы.

Литературный обзор (глава 1) написан последовательно, логично с использованием 115 источников, из них 89 отечественных и 26 зарубежных. В литературном обзоре содержится информация о распространенно-

сти туберкулеза органов дыхания у детей старшего возраста и подростков, хирургическом лечении туберкулеза органов дыхания у детей и подростков, патоморфологическом и микробиологическом исследовании операционного материала, маркерах острой фазы воспаления при туберкулезе органов дыхания, лечении детей и подростков после хирургического вмешательства по поводу туберкулеза органов дыхания. Глава заканчивается логическим обобщением с формулировкой проблем.

Во второй главе дана характеристика исследуемых групп больных. Проведен анализ возрастно-половой структуры, клинических форм туберкулеза, распространённости деструктивного туберкулезного процесса в легких, массивности бактериовыделения и спектра лекарственной резистентности микобактерий. Описаны методы обследования пациентов, детали предоперационной подготовки, обследование и лечение больных в послеоперационном периоде. Отдельно описаны методики изучения комплекса маркеров острой фазы воспаления (гемоксигеназа-1, сывороточный амилоид А и С-реактивный протеин) с целью прогнозирования осложнений и обострения туберкулеза в послеоперационном периоде, приведена система оценки эффективности и безопасности разработанных режимов химиотерапии.

В третьей главе приведен анализ структуры клинических форм туберкулеза органов дыхания у детей и подростков, показанных к хирургическому лечению. Изучены данные анамнеза, клинической картины, рентгенологических изменений и бактериологического пейзажа у исследуемой категории больных. Отмечено, что в большинстве случаев (88,0%) при поступлении был назначен обоснованный индивидуальный режим химиотерапии, что свидетельствует о преобладании лекарственно-резистентного туберкулеза в группе наблюдения. Кроме того, переносимость противотуберкулезных препаратов до операции у 32,0% была неудовлетворительная, что потребовало коррекции химиотерапии. Предоперационная подготовка позволила снизить удельный вес больных с

рентгенологическими признаками активности туберкулеза с 90,0% до 14,0%, а бактериовыделение - с 22,0% до 2,0%. Глава заканчивается логическим обобщением, что несмотря на распространенность тяжелых клинико-рентгенологических форм туберкулеза и выраженной лекарственной резистентности флоры обоснованная предоперационная подготовка позволила значительно снизить активность специфического туберкулезного воспаления.

В четвертой главе проведено обоснование длительности химиотерапии после хирургического вмешательства. Приведены нормативные акты, регламинтирующие длительность химиотерапии, критерии и обоснование сроков химиотерапии после операции 3, 6 и более 6 месяцев на основе характера первичного туберкулезного поражения, объема проведенной операции, результатов морфологического и бактериологического исследований операционного материала, осложнений после операции, индивидуальной переносимости противотуберкулезной терапии, остаточных изменений. Глава иллюстрирована 6 клиническими примерами.

В пятой главе оценена динамика изменения маркеров острой фазы воспаления после операции. Изучены показатели сывороточного амилоида A, гемоксигеназы-1 и С-реактивного белка. Установлено, что повышение уровня сывороточного амилоида A в сочетании с выявленным ростом микобактерий из операционного материала, может служить дополнительным критерием для обоснования длительности химиотерапии после операции в течение 6 мес. Одновременное повышение уровней С-реактивного белка и сывороточного амилоида A на ранних сроках (1 неделя, 1 месяц) после операции свидетельствует о развитии воспалительного процесса и служит прогностическим критерием развития послеоперационных осложнений или обострения туберкулезного процесса.

В шестой главе изучены ближайшие и отдаленные результаты наблюдений после завершения основного курса химиотерапии. В течение 3 лет прослежены 46 из 50 пациентов, только у 1 из них через год после опе-

рации отмечен рецидив туберкулеза в оперированном легком, связанный с отказом от проведения противорецидивного курса химиотерапии. Таким образом, продемонстрирована эффективность и безопасность разработанных персонифицированных режимов химиотерапии после хирургического вмешательства. Глава иллюстрирована 3 клиническими примерами.

В заключении приведены наиболее важные результаты диссертационного исследования.

Выводы и практические рекомендации убедительны, являются логическим следствием научной работы и полностью соответствуют поставленным задачам.

По теме диссертации опубликовано 19 работ, из них 8 - статьи в журналах рекомендованных ВАК. Результаты исследования доложены на различных Всероссийских и международных конференциях, оформлен один патент Российской Федерации.

В процессе рецензирования настоящей работы отмечена четкость изложения и легкость восприятие материала. Принципиальных замечаний по диссертации и по ее оформлению нет. Диссертационная работа заслуживает положительной оценки.

Заключение

Диссертация Хитевой Антонины Юрьевны на тему «Химиотерапия туберкулеза органов дыхания у детей и подростков после хирургического лечения» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия, является законченным научно-квалификационным трудом, в котором содержится решение научной задачи обоснования длительности химиотерапии после хирургического лечения туберкулеза органов дыхания у детей и подростков на основании клинических, лабораторных и рентгенологических методов исследования, что полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степе-

ней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842) в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335, предъявляемым ВАК к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Хитева Антонина Юрьевна заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.16 – фтизиатрия.

Заведующий кафедрой фтизиатрии
ФГБОУ ВО «Тверской государственный
медицинский университет» МЗ РФ,
д.м.н., доцент

А.В. Асеев

Асеев Александр Владимирович. Почтовый адрес: 170100, РФ, г. Тверь, ул. Советская, д. 4, Тверской медицинский университет, кафедра фтизиатрии.
Телефон: раб. 8(4822)444101, Моб. 8-910-648-52-05,
Электронная почта: aseev-alex@mail.ru

Наименование организации: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Дата 30.01.2019.

