

ОТЗЫВ

**официального оппонента д.м.н., профессора, Л.Б. Лазебника
на диссертационную работу Пономарёвой Елены Владимировны на
тему: «Внебольничные пневмонии у больных раком легкого при
проведении специфической противоопухолевой химиотерапии
(особенности клиники, этиологии, диагностики, течения и лечения)»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских
наук по специальности: 14.01.04 – внутренние болезни.**

Актуальность проблемы

Особенности внебольничных пневмоний у больных раком легкого при проведении специфической противоопухолевой химиотерапии, до сих пор изучены не до конца. Сведения, которые имеются по данному вопросу, носят противоречивый характер. В настоящее время общепринятые официальные рекомендации по диагностике, лечению и профилактике для специалистов терапевтического профиля не разработаны: остается открытым вопрос рациональной антибактериальной терапии внебольничной пневмонии у данной категории больных. Кроме того, в литературе фактически нет данных о предикторах летального исхода госпитализации. В настоящее время не существует клинических руководств терапевтического профиля, основанных на результатах научных исследований, выдержавших объективную проверку. Таким образом, многие аспекты внебольничных пневмоний у больных раком легкого при проведении специфической противоопухолевой химиотерапии требуют дальнейшего изучения.

Это и определяет высокую актуальность данной проблемы.

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

Значительный объем клинических наблюдений, полнота современных методов лабораторно-инструментальных методов исследования и

корректность проведенных исследований подтверждает обоснованность всех научных положений, выводов и практических рекомендаций.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 методами непараметрической статистики и стандартного статистического пакета Microsoft Excel для вероятности 95%. Количественные данные представлены в виде медианы с указанием верхней и нижней границы 95% доверительного интервала: «медиана (-95%ДИ-+95%ДИ)». Качественные признаки рассчитывали в виде абсолютных значений с указанием частоты встречаемости в процентах: «n (%)». Для оценки статистической значимости различий количественных признаков двух выборок использовался U критерий Манна-Уитни, качественных признаков – критерий χ^2 , двусторонний точный критерий Фишера р.

Для сравнения средних показателей КЖК между изучаемыми группами и подтверждения их статистически значимых различий использовали линейный регрессионный анализ с вычислением доверительных интервалов угла наклона (a) и свободного члена (b) в уравнениях регрессии.

Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Для изучения предикторов летального исхода проводился однофакторный регрессионный анализ с вычислением отношения шансов (ОШ), достоверного интервала ОШ.

Все использованные в диссертационной работе методы исследования современны и информативны. Основные положения диссертации аргументированы. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из представленного фактического материала, научно обоснованы и достоверны.

Научная новизна исследования

Впервые изучены особенности клинической картины, этиологии, лабораторно-инструментальной диагностики, характера течения и исходов

внебольничной пневмонии при проведении противоопухолевой химиотерапии у больных раком легкого.

Установлена высокая частота внебольничной пневмонии у больных раком легкого при проведении противоопухолевой химиотерапии, а также высокая частота пневмонии как непосредственной причины смерти больных раком легкого при проведении противоопухолевой химиотерапии.

Доказано прямое влияние противоопухолевой химиотерапии у больных раком легкого на клинические, лабораторно-инструментальные признаки внебольничной пневмонии, характеризующейся сочетанием выраженной интоксикации, дыхательной недостаточности, полисегментарной инфильтрации и наличия плеврита по данным рентгенологического исследования со скудностью локальной симптоматики бронхолегочной инфекции в условиях токсической миелодепрессии всех ростков кроветворения, утяжеление течения внебольничной пневмонии, увеличение частоты летального исхода.

Определены предикторы летального исхода внебольничной пневмонии при проведении ПХТ у больных раком легкого.

Уточнен микробиологический спектр возбудителей внебольничной пневмонии при проведении ПХТ у больных раком легкого, установлено преобладание аэробной и анаэробной грамотрицательной флоры.

Проведено систематическое исследование содержания короткоцепочечных жирных кислот в различных биосубстратах (мокрота, кал) у больных раком легкого с внебольничной пневмонией при проведении противоопухолевой химиотерапии; установлены повышение их абсолютной концентрации и изменение качественного состава короткоцепочечных жирных кислот в мокроте, свидетельствующие об активизации и увеличении численности факультативных анаэробных микроорганизмов у данных категорий больных. Установлена связь биоценозов организма на примере респираторного и желудочно-кишечного тракта.

На основании сравнительной комплексной оценки произведено изучение клинической эффективности различных режимов и установлена наиболее рациональная схема антибактериальной терапии при проведении противоопухолевой химиотерапии у больных раком легкого.

*Обоснованность научных положений, выводов и рекомендации,
сформулированных в диссертации*

Степень обоснованности научных положений и практических рекомендаций определяются достаточным количеством клинических наблюдений и глубиной осуществлённых исследований. Проведённая статистическая обработка материалов диссертации подтверждает достоверность представленных выводов. При обработке полученных цифровых параметров использованы современные статистические программы, что дает основание считать научные результаты, выводы и практические рекомендации диссертации обоснованными и достоверными, вытекающими из проведенных исследований. Практические рекомендации актуальны, базируются на полученных данных и могут применяться в клинической работе.

Результаты проведенных исследований внедрены в практическую деятельность ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ. Материалы диссертации используются в учебном процессе и научных исследованиях кафедры терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ.

Значимость результатов для науки и практики

Разработан алгоритм диагностики внебольничной пневмонии у больных раком легкого при проведении противоопухолевой химиотерапии; доказана целесообразность сочетанного микробиологического исследования мокроты и исследования метаболитов микрофлоры (короткоцепочечных жирных кислот) респираторного тракта для этиологической расшифровки возбудителя пневмонии.

Показана целесообразность использования предикторов летального исхода для определения характера тактики ведения.

Доказана целесообразность использования стартовой комбинированной антибактериальной терапии цефалоспоридами III поколения с ципрофлоксацином или респираторными фторхинолонами; обосновано включение антибактериальных препаратов, активных в отношении аэробной и анаэробной грамотрицательной флоры; противогрибковых препаратов по показаниям.

На основании выявленной связи биоценозов предложено проводить коррекцию микрoэкологических нарушений биоценоза с использованием препаратов метабиотиков для профилактики инфекционных осложнений течения рака легкого, в особенности при проведении противоопухолевой химиотерапии.

Оформление и содержание работы

Диссертация состоит из введения и 4 глав, включающих обзор литературы, клиническую характеристику обследованных больных, методы исследования и статистической обработки данных, результаты собственных исследований, заключение и обсуждение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Работа изложена на 134 страницах машинописного текста, содержит 25 таблиц, 9 рисунков. Библиография включает 150 литературных источников, из них 89 иностранных.

Во введении представлена грамотная аргументация актуальности темы диссертации, полно и информативно обозначены цель и задачи исследования, показана научная новизна и практическая значимость работы.

Обзор литературы посвящен современным представлениям по частоте и этиологии развития внебольничной пневмонии у больных раком легкого при проведении противоопухолевой химиотерапии, анализу клинических проявлений, диагностике и лечению у данной категории больных. Отражены спорные, нерешенные проблемы, связанные с этиологической диагностикой и рациональной антибактериальной терапии внебольничной пневмонии.

Подразделы в литературном обзоре заканчиваются логичными выводами. Из содержания литературного обзора логично следует аргументация необходимости данного исследования.

В главе «Клиническая характеристика больных. Методы исследования» включены данные анализа 4040 случаев госпитализаций, из них 60 клинических наблюдений, 178 архивных историй болезни, 252 выписных эпикриза, 150 протоколов аутопсии больных раком легкого, обследованных в ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ. Также часть работы была проведена в ГБУ «Московская городская онкологическая больница № 62», где обследовано 30 практически здоровых лиц и 98 больных хронической обструктивной болезнью легких и раком легкого. Исследование проводилось с 2013 по 2015 годы.

Подробно описаны применявшиеся методы диагностики и лечения пациентов.

В главе «Результаты собственных исследований» представлен анализ частоты госпитализаций больных раком легкого с внебольничной пневмонией при проведении противоопухолевой химиотерапии, а также частоты пневмонии как непосредственной причины смерти больных раком легкого, получающих противоопухолевую химиотерапию; результаты изучения клинической картины, диагностических особенностей, этиологических агентов, характера течения и исходов, а также предикторы летального исхода внебольничной пневмонии у больных раком легкого при проведении противоопухолевой химиотерапии. Проведён анализ эффективности различных режимов антибактериальной терапии у пациентов с данной патологией. Результаты исследований обобщены в таблицах, рисунках.

В заключении в краткой форме показаны полученные результаты и основные положения диссертационной работы, проведено аргументированное обсуждение полученных данных исследования.

Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленной цели и задачам исследования.

Тактика ведения пациентов с внебольничной пневмонией у больных раком легкого при проведении противоопухолевой химиотерапии, предлагаемая автором, может быть использована в клинической практике диагностики и лечения больных с данной патологией.

Рекомендации по использованию результатов и выводов работы

Результаты исследования, выводы и практические рекомендации диссертации могут быть использованы в практической деятельности лечебно-профилактических учреждений, оказывающих стационарную помощь больным раком легкого с внебольничной пневмонией при проведении противоопухолевой химиотерапии, а также в структурных подразделениях Минздрава РФ, отвечающих за организацию медицинской помощи населению.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью отражает содержание работы и оформлен согласно общепринятым требованиям. По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 5 - в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Замечания к диссертационной работе.

Принципиальных замечаний по работе не имеется. В то же время в тексте имеются немногочисленные опечатки, что не снижает ценности работы.

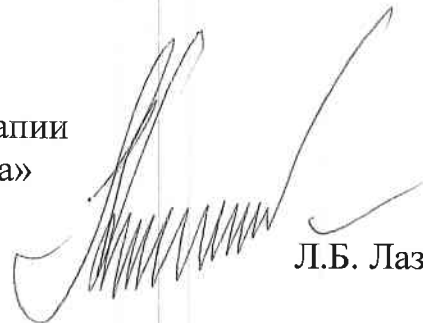
Заключение

Диссертация Пономарёвой Е.В. на тему: «Внебольничные пневмонии у больных раком легкого при проведении специфической противоопухолевой химиотерапии (особенности клиники, этиологии, диагностики, течения и лечения)» является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи - изучение эпидемиологии и особенностей внебольничной пневмонии у больных раком легкого при

проведении противоопухолевой химиотерапии, места лабораторно-инструментальных исследований в ее диагностике и оценка рациональной антибактериальной терапии у данной категории больных. Определена частота развития, изучены особенности, предикторы летального исхода внебольничной пневмонии у больных раком легкого при проведении противоопухолевой химиотерапии, оценена эффективность схем антибактериальной терапии, разработан алгоритм диагностики и ведения больных с данной патологией, имеющей значение для внутренних болезней и здравоохранения.

Диссертационная соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемого на соискание учёной степени кандидата наук, а сам автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 - «внутренние болезни».

Профессор кафедры поликлинической терапии
ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»
Министерства Здравоохранения РФ
д.м.н., профессор



Л.Б. Лазебник

Подпись д.м.н., профессора Л.Б. Лазебник заверяю

Ученый секретарь Ученого совета
ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»
Министерства Здравоохранения РФ
д.м.н., профессор




Ю.А. Васюк

«06» сентября 2016г