

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Лаушкиной Жанны Александровны на тему: «Пути совершенствования дифференциальной диагностики туберкулеза легких», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия.

Актуальность исследования сомнений не вызывает. Несмотря на снижение заболеваемости туберкулезом на территории Российской Федерации, он остается довольно распространенным инфекционным заболеванием, поражающим преимущественно нижние отделы респираторного тракта. В 2015 году на территории Российской Федерации выявлено 84515 новых случаев туберкулеза (О.Б. Нечаева, 2016) и официально зарегистрировано 494786 больных с внебольничными пневмониями, с комментариями профессора А.Г. Чучалина (2016), что истинное количество случаев внебольничных пневмоний может превосходить 1 миллион. Соотношение на 6 или 9 случаев пневмонии (с учетом официальных данных и мнения эксперта) 1 случая туберкулеза создает не только предпосылки, но и требования к проведению дифференциально-диагностических мероприятий при диагностике каждого случая внебольничной пневмонии, и к сожалению не всегда исследования мокроты на КУМ трехкратно является достаточным для ее завершения.

Официальная статистическая отчетность свидетельствует о росте онкологической патологии среди населения, связанном, в том числе с увеличением продолжительности жизни. При этом часть литературных источников указывает на рост онкопатологии среди лиц молодого и среднего возраста. В структуре онкологических заболеваний значимая доля принадлежит раку легкого, который имеет сходные с туберкулезом факторы риска, одним из которых следует считать курение. Проблема дифференциальной диагностики онкологической патологии легких и инфекций нижних дыхательных путей актуальна повсеместно, а в нашей стране в виду сохраняющейся распространенности туберкулеза она дополняется необходимостью включения в дифференциально-диагностический ряд не только неспецифического, но и специфического воспаления нижних дыхательных путей. При проведении

дифференциальной диагностики внебольничных пневмоний, туберкулеза и рака легкого речь, в первую очередь, идет о наиболее распространенной форме туберкулеза легких, инфильтративном туберкулезе.

Клинико-рентгенологические проявления туберкулеза многообразны и потребовали создания клинической классификации с выделением ряда клинических форм туберкулеза легких. Диссеминированный туберкулез легких начал чаще встречаться в годы эпидемиологического неблагополучия по туберкулезу, но в последние годы в связи с наложившейся эпидемией ВИЧ-инфекции занимает устойчивое второе место в структуре первичной заболеваемости и его доля может достигать 19%. Дифференциальная диагностика диссеминированных процессов в легких сложна. К часто встречающимся диссеминациям относится саркоидоз с его легочно-медиастинальной формой. Практически каждый фтизиатр, пульмонолог, терапевт в своей клинической практике сталкивается со сложностями проведения дифференциальной диагностики туберкулеза легких и саркоидоза.

В настоящее время во фтизиатрии появились новые возможности для диагностики туберкулеза, к которым относится внедрение аллерегена туберкулезного рекомбинантного и молекулярно-генетических методов исследования патологического материала. К сожалению, данные методики, одна из которых широко используется в детской практике, а вторая для ускоренного определения лекарственной устойчивости, пока не находят должного применения в дифференциальной диагностике. И диссертант попытался в своем исследовании это восполнить.

Значительную помощь в проведении дифференциальной диагностики туберкулеза и нетуберкулезных заболеваний могут оказать компьютерные дифференциально-диагностические программы, основанные на статистическом анализе разнообразных предикторов, характерных для отдельных заболеваний, включенных в дифференциально-диагностический ряд.

В связи с этим, диссертационное исследование Лаушкиной Жанны Александровны посвящено крайне актуальному направлению по проведению дифференциальной диагностики туберкулеза легких и ряда распространенных нетуберкулезных заболеваний с помощью доступных в реальной клинической

практике врача-фтизиатра методов и сокращению сроков постановки диагноза у пациентов, направляемых в противотуберкулезные диспансеры.

Диссертационная работа построена по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы по направлению исследования, описания материала и методов исследования, 5 глав собственных наблюдений, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Всего 286 страниц текста.

Обзор литературы написан на основе изучения 327 источников научной литературы, в том числе 167 отечественных и 160 зарубежных. Написан чётко, чувствуется, что автор владеет проблемой, имеет собственное мнение по ряду позиций, определяет не изученные или спорные вопросы, которые составили цель данного исследования.

Обзор литературы начинается с анализа современного состояния дифференциальной диагностики туберкулеза легких. В этом разделе отражены особенности эпидемиологической ситуации по заболеваемости туберкулезом в регионе выполнения исследования, Новосибирской области, показатели заболеваемости и смертности от туберкулеза в которой значительно превышают среднероссийские. Актуальность сокращения сроков диагностики туберкулеза в условиях высокой распространенности туберкулеза возрастает, возможность получения дифференциально-диагностических алгоритмов при высокой распространенности заболевания доступнее, а их востребованность имеется и в территориях, вышедших из зоны эпидемии туберкулеза.

В обзоре литературных источников последовательно раскрывается сложности дифференциальной диагностики рака легкого, внебольничных пневмоний, интерстициальных заболеваний легких. В разделе «Трудности дифференциальной диагностики диффузных заболеваний легких» основное внимание уделено сложностям диагностики саркоидоза, диссертант выделяет 3 критерия, необходимых для установления данного диагноза, к которым относится соответствие клинических и рентгенологических проявлений болезни саркоидозу; выявление эпителиоидных гранулём без некроза при исследовании биопсийного материала; исключение других причин гранулематозных изменений. Отсутствие хотя бы одного из них, по мнению Российского респираторного общества и

международных соглашений (ATS / ERS / WASOG), как правило, приводит к ошибочному диагнозу. Использование данных критериев и проведении биопсии в каждом случае подозрения на саркоидоз позволило бы убрать эту нозологическую единицу из материала диссертации.

Далее обзор литературы освещает имеющиеся во фтизиопульмонологии диагностические возможности с подробной характеристикой преимуществ и недостатков бактериологических, молекулярно-генетических, лучевых, иммунологических, морфологических методов исследования.

Проблема дифференциальной диагностики туберкулеза, отраженная в обзоре литературы, доказывает и актуальность, и практическую значимость проведенного диссертантом исследования.

Цель исследования, сформулированная автором, дает полное представление об идее исследования. Задачи исследования полностью соответствуют поставленной цели. Все задачи, поставленные автором, полностью разрешены.

Иллюстративный материал (23 таблицы, 47 рисунков), облегчает восприятие диссертации, дополняет сведения, изложенные в тексте.

Во 2-й главе представлен дизайн каждого этапа исследования, с подробной характеристикой критериев включения-исключения, временных периодов, событий, анализируемых факторов для этапа, изложены методики проведения клинических, бактериологических, иммунологических, лучевых, лабораторных, морфологических исследований. Восприятие дизайна исследования в целом и каждого его этапа облегчается наличием блок-схем, с подробной характеристикой групп исследования и включенных в них пациентов. Далее в главе описываются методики проведения иммунологических и молекулярно-генетических исследований, статистической обработки данных.

Методология выполнения работы соответствует современным требованиям, выполнение исследования на каждом из запланированных этапов основано на анализе достаточно объемной выборки и адекватных методах исследования, которые позволяют сделать соответствующие выводы.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, основывается на адекватной постановке задач исследования, которые позволили раскрыть все необходимые аспекты цели

исследования. Вместе с представительной выборкой, корректным статистическим анализом результатов это позволило получить убедительные данные, свидетельствующие о научной обоснованности и объективности основных положений и выводов в работе.

Наибольший интерес представляют результаты собственных наблюдений автора.

Глава 3 посвящена выделению особенностей заболеваний легких, диагностируемых во фтизиатрической службе. В данной главе и в главе «Материалы и методы исследования» в исследовательских группах выделяется часть больных с диагнозом идиопатический фиброзирующий альвеолит, не нашедших в дальнейшем отражения в созданном программном продукте и диагностическом алгоритме. При этом возникает вопрос, насколько было целесообразным их демонстрация в данных разделах работы.

Материал, представленный в главе, лег в основу получения компьютерной дифференциально-диагностической программы, так как последовательное выделение анамнестических, клинических, лабораторных, рентгенологических проявлений, характерных для каждой из 4-х групп больных с разными нозологиями позволило установить наиболее значимые предикторы заболеваний, и суммарный подсчет выделенных предикторов позволяет определить вероятность наличия отдельного заболевания у конкретного больного.

Удачно дополняет главу приведенный клинический пример, иллюстрирующий схожесть клинико-рентгенологических проявлений туберкулеза и нетуберкулезных заболеваний (в данном примере - саркоидоза), необходимость тщательной оценки всех имеющихся в распоряжении врача данных, включая результаты бактериологических исследований, показывающий необходимость инвазивной диагностики, позволяющей верифицировать диагноз морфологически.

Большой интерес представляет **4 глава диссертации**, в которой оценивается длительность диагностического периода у пациентов из четырех созданных на основе нозологического признака сравниваемых групп и выделяются факторы, влияющие на увеличение сроков диагностики. Глава дополнена клиническими примерами, не просто облегчающими восприятие материала, а демонстрирующими сложность постановки диагноза при

интерстициальном поражении легких, необходимости в случае выявления интерстициальных изменений, диссеминированных процессов прибегать к инвазивным методам диагностики (видеоторакоскопия) и морфологической верификации диагноза. Вызывает сожаление разнородность пациентов в двух исследовательских группах, с туберкулезом и злокачественными новообразованиями, отсутствия деления больных туберкулезом по формам туберкулеза, а больных с ЗНО по типам опухолевого поражения, рак легкого, метастатическое поражение. Представляется логичным выделить дифференциально-диагностический ряд и создание отдельных диагностических алгоритмов для каждой формы туберкулеза.

В 5 главе диссертации приводится оценка сроков госпитализации пациентов с подозрением на легочный туберкулез в условиях фтизиатрического стационара. Наибольший процент диагностических ошибок отмечен при выставлении диагнозов диссеминированного (82,9%) и инфильтративного (60,6%) туберкулеза. Проведен перекрестный анализ выявления связей отдельных факторов со сроками госпитализации пациентов, позволивший сформировать представление о возможности и частоте встречаемости ошибочных результатов отдельных диагностических методик, включая бактериоскопическое и бактериологическое исследование, при различных нозологиях.

В 6 главе диссертации представлен анализ основных этапов процесса дифференциальной диагностики легочной патологии в противотуберкулезном стационаре. В главе дана характеристика первичных и заключительных диагнозов пациентов, направленных в противотуберкулезный стационар, с отбором пациентов с расхождениями диагноза. Раскрыты пути пересмотра или установления окончательного диагноза. Показано убедительно влияние неопределенности рентгенологических заключений на сроки пересмотра диагноза. Выделены факторы постановки неправильного диагноза, и затем факторы, позволяющие установить заключительный диагноз в противотуберкулезном стационаре, к которым отнесены ложноположительные результаты бактериологического исследования и недостаточное использование инвазивных вмешательств с целью забора материала для морфологической диагностики. Автором доказано, что назначение противотуберкулезной терапии с

высокой вероятностью развития ее осложнений также удлиняет время постановки правильного диагноза в противотуберкулезном стационаре.

В 7-й главе диссертации оценивается эффективность современных ускоренных методов диагностики во фтизиатрии (QuantiFERON® TB Gold теста, Диаскинтеста и Gene-Xpert MTB-RIF), убедительно доказывается, что использование современных диагностических молекулярно-генетических и иммунологических методик сокращает сроки постановки диагноза у пациентов, направленных в противотуберкулезные учреждения. Кроме того, автор показывает сопоставимость применения кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным с квантифероновым тестом, что позволяет рекомендовать широкое использование во фтизиатрической практике у взрослых на этапе диагностики более доступного и экономически выгодного препарата, Диаскинтест.

В данной главе приводится результат использования созданного на основании материалов предыдущих глав диагностического алгоритма, позволяющего сократить сроки пребывания диагностических пациентов в противотуберкулезном учреждении. Упрощает восприятие материала наличие большого количества клинических примеров в данной главе.

Обсуждение результатов проведено корректно, с приведением сопоставлений с имеющимися литературными данными по проблеме, оно полностью отражает суть работы.

Выводы и положения, выносимые на защиту, логичны, последовательны, отражают цель и задачи диссертации. Использование современных методов статистической обработки анализа данных, иллюстративность работы дают основание считать результаты исследования и выводы, полученные на основании этих результатов, достоверными.

Научная новизна. Диссертантом проведено ранжирование по информативности признаков заболеваний лёгких, наиболее часто выявляемых во фтизиатрических стационарах, ошибочно диагностированных как туберкулёз лёгких на этапе общей лечебной сети. Установлены анамнестические, клинические, рентгенологические, лабораторные предикторы для основных заболеваний лёгких, диагностируемых фтизиатрами, туберкулеза, саркоидоза,

внебольничной пневмонии, злокачественных новообразований.

Диссертантом дана оценка продолжительности верификации диагноза туберкулёза лёгких, саркоидоза органов дыхания, внебольничной пневмонии и злокачественных новообразований лёгких на догоспитальном, госпитальном этапах и определены ассоциированные с ней факторы. Установлено, что продолжительность сроков верификации диагноза при всех заболеваниях лёгких, выявляемых во фтизиатрической службе, неоправданно затяжная. Проведён анализ влияния неопределённости рентгенологических заключений, клинических, лабораторных данных на принятие врачами ошибочных решений у диагностических больных.

Автором также оценена эффективность применения комплекса новых лабораторных и иммунологических методов (QuantiFERON[®] TB Gold теста, Диаскинтеста и Gene-Xpert MTB-RIF) при дифференциальной диагностике туберкулёза лёгких, обоснована необходимость их широкого применения на этапе первичного обследования больных, направляемых в противотуберкулезный диспансер.

Впервые разработана прикладная компьютерная программа дифференциальной диагностики туберкулёза лёгких на основе вероятностной оценки наличия туберкулёза лёгких, внебольничной пневмонии, саркоидоза органов дыхания, злокачественных новообразований лёгких с учётом социально-демографических, анамнестических, клинических, лабораторных и рентгенологических предикторов данных заболеваний, на основе которой сформирован алгоритм дифференциальной диагностики туберкулёза лёгких.

Практическая значимость представленной работы заключается в создании алгоритма дифференциальной диагностики туберкулёза лёгких, внебольничных пневмоний, злокачественных новообразований и саркоидоза, включающего в себя использование разработанной автором прикладной компьютерной программы и результатов методов ускоренной диагностики туберкулёза лёгких. Созданные автором рекомендации по проведению дифференциальной диагностики туберкулеза и наиболее часто встречающихся нетуберкулезных заболеваний легких позволят сократить сроки постановки диагноза у пациентов, направленных

во фтизиатрические учреждения, снизить риск наиболее частых диагностических ошибок. Оптимизация диагностического процесса приведет к более раннему началу специфической терапии и предотвращению осложнений специфического процесса.

Практическое значение имеет проведенная оценка диагностической эффективности комплекса современных лабораторных и иммунологических методов (QuantiFERON®TB Gold теста, Диаскинтеста и Gene-Xpert MBT-RIF) с определением необходимости их более широкого внедрения на этапе дифференциальной диагностики у взрослых пациентов противотуберкулезных диспансеров, что позволит сократить сроки госпитализации непрофильных больных в туберкулёзных стационарах. Важным для практической деятельности и экономически эффективным является выявление сопоставимой диагностической эффективности QuantiFERON®TB Gold и Диаскинтеста, так как последний менее затратен и его применение предпочтительно.

Результаты исследования широко внедрены в практику работы противотуберкулезных медицинских организаций: Новосибирского научно-исследовательского института туберкулёза, Алтайского краевого противотуберкулезного диспансера (г. Барнаул), Клинического противотуберкулезного диспансера (г. Омск), Новосибирского государственного медицинского университета.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы. Результаты исследования могут использоваться в учреждениях противотуберкулезной службы, врачами фтизиатрами для совершенствования проведения диагностических мероприятий у пациентов, направляемых учреждениями первичного звена здравоохранения с подозрением на туберкулез, для сокращения сроков дифференциальной диагностики, уменьшения пребывания в специализированном учреждении непрофильных больных, своевременного начала противотуберкулезной терапии у пациентов с туберкулезом, для предотвращения развития осложнений специфического процесса. Полученные автором данные могут использоваться в учебном процесс кафедр фтизиатрии медицинских вузов в преподавании раздела «Дифференциальная диагностика туберкулеза и нетуберкулезных заболеваний».

Личный вклад автора заключается в планировании, организации и проведении исследования, формировании цели и задач, определении объема и методов исследований, создании электронных баз данных, проведении статистической обработки.

Основные положения диссертации изложены в 37 научных работах, опубликованных в российских, в т.ч. 11 работ в журналах по перечню ВАК, и зарубежных изданиях, 1 патент на изобретение, 1 монография. Материалы диссертации достаточно широко апробированы, в том числе на 8-м съезде врачей-фтизиатров (Москва, 2007), на юбилейной конференции, посвящённой 70-летию образования Новосибирской области (Новосибирск, 2007), на конгрессах Европейского респираторного общества (Берлин, 2008; Вена, 2009, 2012; Мюнхен, 2014; Амстердам, 2015), на научно-практической конференции с международным участием «Мониторинг туберкулёза и сопутствующие заболевания» (Иркутск, 2011), на Всероссийской научно-практической конференции «Модернизация фтизиатрии. Современные технологии оказания противотуберкулёзной помощи населению» (Екатеринбург, 2011), на конференциях Международного союза по борьбе с туберкулёзом и болезнями легких (Куала-Лумпур, 2012; Париж 2013; Барселона, 2014; Кейптаун, 2015), на 2-м конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров (Санкт-Петербург, 2013), на 2-й конференции молодых учёных ННИИТ (Новосибирск, 2014), на юбилейной научно-практической конференции «Эффективное решение проблем туберкулёза: от научной идеи до медицинской практики», посвящённой 70-летию образования Новосибирского НИИ туберкулёза (Новосибирск, 2014).

Аннотация соответствует тексту диссертации, содержит основные положения, выводы и практические рекомендации.

В целом диссертация Ж.А. Лаушкиной оценивается положительно, имеется следующее замечание, не снижающее значимости проведенного исследования:

- В литературном обзоре и обсуждении результатов исследования автор допускает одновременное цитирование более 10 литературных источников, что не позволяет раскрыть детали исследований, на которые делаются ссылки.

В ходе работы над диссертацией к диссертанту возник ряд вопросов: 1. Насколько корректно объединение в одном диагностическом алгоритме

(прикладной компьютерной программе) таких заболеваний, как туберкулез легких, имеющий разные клинические формы, злокачественные новообразования, пневмонии и саркоидоз, если ЗНО, пневмонии приходится обычно дифференцировать с инфильтративным туберкулезом легких, а саркоидоз в легочно-медиастинальной и легочной формой с диссеминированным туберкулезом легких? 2. С какой целью в исследование включены пациенты с мезотелиомой плевры в количестве 4-х человек, при отсутствии пациентов с изолированным туберкулезом плевры и экссудативными плевритами (имеется плеврит у 2-х пациентов с туберкулезом, по-видимому, как осложнение какой-либо клинической формы туберкулеза), которые составляют основные дифференциально-диагностические ситуации в реальной клинической практике? 3. Что Вы понимали под интоксикационным синдромом, который являлся клиническим предиктором туберкулеза легких и внебольничных пневмоний, если отдельно оценивались проявления субфебрильной и фебрильной лихорадки, слабости, потливости, снижения аппетита и ни один из этих симптомов не являлся предиктором туберкулеза легких? 4. Повышение уровня С-реактивного белка в Вашем исследовании явилось лабораторным предиктором туберкулеза (отрицательным) и саркоидоза (положительным), но в литературных источниках и даже в методических рекомендациях по лечению внебольничной пневмонии указывается на значимость данного показателя в оценке эффективности и продолжительности антибактериальной пневмонии. Как Вы можете объяснить, что в Вашем исследовании он оказался не значимым у пациентов с внебольничной пневмонией, возможно, это связано с завершением курса антибактериальной терапии, но сохранением части изменений на рентгенограмме, потребовавшем проведения дифференциальной диагностики? 5. Расшифруйте, в чем заключались ложноположительные результаты микробиологических исследований, в обнаружении КУМ при простой бактериоскопии или в положительных результатах посевов на МБТ, или в обнаружении ДНК МБТ при проведении ПЦР? 6. С чем Вы связываете отрицательный результат квантиферонового теста у 2 больных туберкулезом легких?

Замечания и заданные вопросы не умаляют ценности проведенного диссертационного исследования.

Заключение

Диссертационная работа Лаушкиной Жанны Александровны на тему: «Пути совершенствования дифференциальной диагностики туберкулеза легких», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненного автором исследования предлагается решение значимой проблемы дифференциальной диагностики туберкулеза легких и наиболее распространенных нетуберкулезных заболеваний на основе созданных алгоритма и прикладной компьютерной программы, что имеет важное значение для фтизиатрии.

Работа Лаушкиной Жанны Александровны по актуальности, научной новизне, практической значимости, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 года № 842), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой фтизиатрии и фтизиохирургии
ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский
университет» Минздрава России

доктор медицинских наук (14.01.16 – фтизиатрия),
доцент

почтовый адрес: 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12,
ОмГМУ, кафедра фтизиатрии и фтизиохирургии
телефон: 8-3812-40-45-15

адрес электронной почты: amordik@mail.ru



А.В. Мордык

