

ОТЗЫВ

на диссертацию Лаушкиной Жанны Александровны «Пути совершенствования дифференциальной диагностики туберкулеза легких», представленной на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.16 – фтизиатрия

Актуальность темы диссертации

Можно с уверенностью говорить о том, что в России наступила стабилизация эпидемической ситуации по туберкулезу с наклонностью к ее улучшению. В нашей стране за последние восемь лет общая заболеваемость туберкулёзом снизилась на 32,2%, а смертность – на 60,2%. Однако в целом по Российской Федерации общая заболеваемость туберкулезом остается достаточно высокой (57,7 на 100 тысяч населения в 2015 г.). Поэтому туберкулёз продолжает оставаться одной из наиболее существенных проблем здравоохранения.

Выявление и диагностика бациллярного туберкулеза легких не представляют существенных трудностей, так как с помощью микробиологических методов удастся обнаружить возбудителя заболевания, в то время как диагностика и верификация туберкулеза при отрицательных лабораторных данных исследования мокроты являются сложной клинической задачей. При этом другие стандартные методы обследования пациентов (рентгенологические, иммунологические) имеют свои ограничения, и не всегда способны обеспечить быструю и точную диагностику туберкулёза лёгких

В этих случаях трудности дифференциальной диагностики туберкулеза объясняются:

– сходством клинико-рентгенологической картины различных в этиологическом отношении заболеваний легких, с одной стороны, и полиморфизмом клинико-рентгенологической картины одного и того же заболевания у разных больных — с другой. Это, прежде всего, касается чаще

всего встречаемых заболеваний – туберкулёза, рака лёгкого, пневмонии, саркоидоза;

- учащением сочетанных заболеваний легких;
- частым выявлением туберкулеза у ВИЧ-инфицированных лиц со свойственными им неклассическими как клиническо-рентгенологическими проявлениями заболевания, так и морфологическими;
- появлением ряда новых и учащением ранее редких заболеваний.

Несвоевременная диагностика туберкулёза приводит к росту количества осложнений, позднему началу лечения, ухудшает прогноз, и увеличивает риск распространения туберкулёзной инфекции в обществе.

Кроме того, информативность результатов рентгенологического исследования органов грудной клетки зависит как от объективных (разрешающие возможности лучевых методов диагностики), так и от субъективных факторов (квалификации врача-рентгенолога, его умения выявлять патологические изменения в лёгких и правильно их интерпретировать).

Диссертация Лаушкиной Ж.А. посвящена совершенствованию дифференциальной диагностики туберкулёза лёгких на основе установления предикторов заболеваний лёгких, причин задержки верификации диагноза, изучению роли современных методов диагностики (Quantiferon-TB GOLD теста, Диаскинтеста и Gene-Xpert MBT-RIF) при верификации туберкулёза.

Публикации последних лет демонстрируют отчетливую ситуацию, что, несмотря на качественно новый уровень диагностических возможностей патологий органов дыхания (ПОД), расхождение первичного и уточнённого диагнозов при диагностике туберкулёза лёгких и нетуберкулезных заболеваний легких составляет более 30%, а сроки установления диагноза превышают 1-3 месяца. В связи с этим качеству дифференциальной диагностики во фтизиопульмонологии уделялось, и будет уделяться пристальное внимание, поскольку в практику внедряются

новые методы диагностики, и их эффективность в комплексном подходе диагностики и дифференциальной диагностики туберкулеза легких нуждается в изучении.

Исходя из вышесказанного актуальность и новизна темы диссертационной работы Лаушкиной Жанны Александровны не вызывают сомнений, а результаты востребованы медицинской наукой и практикой.

Структура и объем диссертации

Диссертация выстроена по традиционной схеме, изложена на 286 страницах машинописного текста, включает введение, 7 глав, 5 из которых посвящены описанию и обсуждению собственных результатов, обсуждение, выводы, практические рекомендации, список литературы, список иллюстративного материала, приложений (А и Б). В приложениях имеются: скриншоты компьютерной программы дифференциальной диагностики наличия туберкулеза, саркоидоза, злокачественных новообразований легких и внебольничной пневмонии (А); алгоритм дифференциальной диагностики туберкулеза легких (Б).

Диссертационная работа содержит 23 таблицы, 47 рисунков, 8 клинических примеров. Библиографический список включает 327 источников литературы, из них 160 – работы зарубежных авторов, 167 – русскоязычные.

Во введении автор описывает актуальность проблемы, цель и задачи исследования, его научную новизну, практическую значимость, характеризует формы внедрения результатов исследования в практику, формулирует основные положения, выносимые на защиту.

В начале первой главы «Обзор литературы» автор анализирует современные литературные сведения по проблеме дифференциальной диагностики туберкулеза легких с описанием современных возможностей

повышения ее эффективности.

Представленный диссертантом за последнее десятилетие (2007-2016 гг.) анализ современного состояния диагностики туберкулеза легких, определяет, что клинико-рентгенологическая картина заболеваний лёгких специфической и неспецифической природы, патоморфоз заболеваний лёгких, ограниченные возможности применения инвазивных методов обследования пациентов в учреждениях первичной медико-санитарной помощи (УПМП) приводят к диагностическим ошибкам и создают предпосылки как для гипер -, так и для гиподиагностики туберкулёза. Диссертант подчеркивает, что наличие таких симптомов, как снижение веса, одышка и повышение температуры стимулирует активный дифференциально-диагностический процесс, и способствует быстрейшему установлению правильного диагноза в условиях лечебного учреждения и сокращению сроков установления диагноза туберкулёза. При этом факторами, затрудняющими своевременную диагностику туберкулёза лёгких в системе здравоохранения, являются отсутствие типичной клинической картины туберкулёза, признаков активности процесса, выявление нетипичных для туберкулёза рентгенологических изменений в лёгких.

Современным аспектам дифференциальной диагностики злокачественных новообразований в легких, внебольничной пневмонии и диффузных заболеваний легких (на примере саркоидоза) посвящены подглавы 1.2-1.4. На основании анализа работ автор приходит к выводу о том, что, несмотря на все успехи современной медицинской науки, отсутствуют идеальные диагностические методы при каждом из этих заболеваний. Оценка всех диагностических данных должна быть комплексной. И на этом фоне на ведущие позиции выходит умение принимать врачом правильные клинические решения на современном методологическом уровне с использованием принципов доказательной медицины.

В заключительной части «обзора» особое внимание уделено новому комплексу лабораторных и иммунологических методов во фтизиатрии с оценкой их чувствительности и специфичности (QuantiFERON-TB Gold теста, Диаскинтеста и Gene-Xpert MBT-RIF).

Таким образом, теоретическим анализом, автор диссертационного исследования, продемонстрировал свою осведомленность в заявленной теме, оперирую большим количеством зарубежных и отечественных источников, диссертант констатирует нерешенные проблемы дифференциальной диагностики туберкулеза.

Во второй главе представляется детальное описание проведенного автором многоуровневого исследования, включающее 5 этапов. На первом этапе проведено изучение предикторов основных заболеваний легких, встречающихся в практике врача-фтизиатра. Описан дизайн (ретроспективное исследование), критерии включения пациентов в первую группу наблюдения ($n=383$), которые последовательно поступали в три противотуберкулёзных стационара г. Новосибирска за период 2002-2009 гг., методики обследования больных с подозрением на туберкулез. Анализу подвергались клинические, рентгенологические, лабораторно-инструментальные, микробиологические и гистологические методы исследования. На втором этапе были проанализированы сроки диагностических мероприятий по данным историй болезни у описанных выше пациентов в сравнении с данными больных второй группы проспективного наблюдения ($n=70$), поступающих в Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза в период 2012-2014 годов с целью верификации диагноза с применением Gene-Xpert MBT-RIF, диаскинтеста и QuantiFERON-TB Gold. На третьем этапе проведён анализ факторов больных из первой группы наблюдения, связанных с длительностью госпитализации во фтизиатрическом стационаре при верификации заболеваний. На четвертом этапе автор изучил алгоритмы диагностических решений, принятых врачами

в отношении пациентов ($n=64$), отобранных методом случайных цифр из первой группы в процессе дифференциальной диагностики лёгочной патологии, где почти у всех ($n=63$) диагноз туберкулеза легких был исключен. Автор предложил методику определения степени неопределённости рентгенологических заключений больных, находящихся на дифференциальной диагностики туберкулеза, что является оригинальным решением. На пятом этапе диссертантом были разработаны индивидуальные регистрационные таблицы в программе табличных процессоров Microsoft Excel и SPSS 19.0, в которые вносились коэффициенты вероятности заболеваний (рассчитанных на значениях отношения шансов в анализе ретроспективного исследования), максимальные значения произведений которых указывали на один из четырех диагнозов (туберкулез, внебольничная пневмония (ВП), злокачественное новообразование легких (ЗНЛ), саркоидоз органов дыхания (СОД)). Данный подход может рассматриваться в качестве существенного дополнения при дифференциальной диагностики туберкулеза и других заболеваний легких.

В работе применены параметрические и непараметрические методы статистики. Широко применен клинический и лабораторный анализ данных с последующей статистической обработкой полученных результатов для выявления предикторов заболевания. Следует отметить грамотное использование этих методов и научная интерпретация полученных результатов

В результате проведенных исследований автором был получен ряд важных результатов, изложению которых посвящена **третья глава**. Благодаря описанию и расчёту коэффициентов вероятности автор доказывает предикторную роль тех или иных клинико-рентгено-лабораторных данных заболевания, которые должен учитывать врач-диагност при верификации туберкулеза легких и нетуберкулезных заболеваний. При этом данная глава иллюстрирована клиническим примером с трудностями дифференциальной

диагностики саркоидоза и туберкулёза, допущенных ошибок в верификации конкретного диагноза.

Интересные выводы, на мой взгляд, были получены в результате анализа длительности диагностического периода в группах наблюдения 2002-2009 гг. и 2012-2014 гг. (**четвертая глава**). Оказывается медиана диагностики заболеваний по срокам (100 дней) в группе пациентов, которым были применены современные методики (Gene-Xpert MBT-RIF, диаскинтеста и QuantiFERON-TB Gold) была в два раза больше по сравнению с первой группой (58 дней). Кроме того, в данной главе описаны и проиллюстрированы факторы, сопряженные как с длительным периодом диагностики заболеваний, так и с сокращением диагностического периода. При этом проводимая на догоспитальном этапе неспецифическая антибактериальная терапия среди всех пациентов и противотуберкулёзная терапия у больных с нетуберкулёзной патологией негативно сказывались на сроках верификации диагноза.

Благодаря выявленным связям в диссертационной работе (**глава пять**) были установлены факторы, влияющие на длительное пребывание пациента в круглосуточном стационаре. В частности у пациентов с туберкулёзом удлинение сроков госпитализации (УСГ) ассоциировалось с сопутствующей патологией ССС, тяжестью туберкулёзного процесса и выявлением специфического поражения трахео-бронхиального дерева. У пациентов с нетуберкулёзной патологией факторами, связанными с УСГ, стали: сопутствующий вирусный гепатит, выявление неспецифических воспалительных изменений при ФБС, ложноположительная люминесценция МБТ, распад в лёгких, облаковидный тип инфильтрата.

Для получения количественных данных о взаимосвязях между изучаемыми параметрами в процессе диагностики диссертант оценил перекрёстные ассоциации между ключевыми диагностическими факторами,

на основании которых принимались наиболее значимые клинические решения в пользу того или иного рассматриваемого заболевания.

В главе шесть доказана роль неверно представленного протокола рентгенологического обследования в ошибочно-установленном диагнозе. Впервые, определена роль работы рентгенологической службы в затягивании сроков пребывания пациентов на круглосуточной койке в специализированном учреждении. Низкое совпадение заключений рентгенологов с окончательным диагнозом (менее чем в 30%) встречается в половине случаев (47,6%). Диссертант утверждает, что подобная неопределённость рентгенологических заключений задерживает выполнения биопсийных операций у двух третей больных, и, как следствие пролонгирует госпитализацию.

В главе семь была установлена высокая информативность комплекса современных диагностических методов для дифференциальной диагностики ТБ. Quantiferon-TB GOLD – чувствительность 90%, специфичность 84% , диаскинтест – чувствительность 74,5% , специфичность 86% , Gene-Xpert MTB-RIF – чувствительность 63,8%, специфичность – 98,1%.

В финале исследований на основании рассчитанных предикторов туберкулёза лёгких, ВП, СОД и ЗНЛ был разработан алгоритм дифференциальной диагностики с созданием программы-калькулятора, которой могут воспользоваться врачи-диагносты, с целью ускорения диагностического периода и уменьшения сроков пребывания в круглосуточном фтизиатрическом стационаре непрофильных пациентов в среднем до $19,2 \pm 7,9$ (вместо $33,3 \pm 30,9$ дней).

Текст автореферата соответствует содержанию диссертации, основные положения которой нашли отражение в 37 публикациях, из них 11 статей в журналах и изданиях из перечня российских рецензируемых научных журналов для публикаций основных результатов материалов диссертации и 1 монографии.

**Степень обоснованности научных положений,
выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации,
их достоверность и новизна**

На основании результатов исследования 540 больных автором сформулированы семь научных выводов. Они изложены в краткой форме, отражают содержание диссертации и достижение ее цели, соответствуют поставленным задачам, достоверно подтверждены цифровыми выражениями. Положения, выносимые на защиту, соответствуют результатам научной работы. Пять практических рекомендаций, основанных на выводах, имеют прикладной характер. Достаточный объем клинических наблюдений, применение современных методов обследования больных при верификации заболеваний, статистическая обработка полученных данных и их корректная оценка, логическое изложение материала позволяют сделать заключение о высокой степени обоснованности и достоверности научных выводов, положений и рекомендаций в представленной работе.

В качестве новых научных результатов автором выделены следующие положения: на основе определения социально-демографических, анамнестических, клинических, лабораторных и рентгенологических проявлений заболеваний, ошибочно установленных как туберкулёз лёгких (саркоидоза, внебольничной пневмонии и злокачественных новообразований лёгких), установлен комплекс их диагностических предикторов; сроки диагностического периода туберкулёза и нетуберкулезных заболеваний лёгких, включающие периоды первичного обращения пациента к врачу по поводу симптомов заболевания (догоспитальный этап) и общую продолжительность установления диагноза, в том числе, в стационарах по профилю «фтизиатрия», неоправданно завышены; основной причиной в пролонгации диагностического периода являются неопределенные

рентгенологические заключения, приводящие к гипердиагностике туберкулеза и ошибочному назначению противотуберкулезной терапии; впервые дана оценка эффективности, специфичности и информативности применения нового комплекса лабораторных и иммунологических методов (Gene-Xpert MBT-RIF, QuantiFERON-TB Gold теста и Диаскинтеста) при дифференциальной диагностике туберкулёза лёгких; впервые разработан способ компьютерной обработки данных пациентов туберкулёзом лёгких и нетуберкулезными заболеваниями (саркоидоза, внебольничной пневмонии и злокачественных новообразований лёгких), позволяющий в минимальные сроки установить точный диагноз в 98,6% случаев.

Значимость для науки и практики выводов и рекомендаций

Работа представляет интерес, как с фундаментальных, так и с прикладных позиций, в связи с расширением знаний о туберкулезе и решении проблемы своевременной и качественной диагностики и дифференциальной диагностики туберкулеза легких. Практическая значимость работы заключается в определении социально-демографических, анамнестических, клинических, лабораторных и рентгенологических предикторов туберкулеза легких, саркоидоза, внебольничной пневмонии и злокачественных новообразований лёгких, на основании которых с помощью компьютерных таблиц был создан способ вероятностной оценки наличия одного из четырех заболеваний. Способ ранней и наиболее полной диагностики туберкулеза будет востребован не только фтизиатрами, но и терапевтами, пульмонологами, онкологами и другими специалистами. Очевидно, что устранение факторов, которые установлены в диссертационном исследовании Ж.А. Лаушкиной, удлиняющих сроки диагностики туберкулеза, оптимизируют дифференциальную диагностику туберкулеза, а внедрение комплекса современных молекулярно-генетических

и иммунологических методов совершенствуют диагностический процесс, и позволят своевременно назначить противотуберкулезное лечение.

Полученные результаты Лаушкиной Жанной Александровной используются в учебном процессе кафедры туберкулеза ФПК и ППВ Новосибирского государственного медицинского университета Минздрава России, а также внедрены в практическую деятельность Новосибирского научно-исследовательского института туберкулеза Минздрава России, в Алтайском краевом противотуберкулезном диспансере (г. Барнаул), в Клиническом противотуберкулезном диспансере г. Омска.

Принципиальных замечаний к работе нет. Однако следует заметить, что:

- в актуальности проблемы нет данных и ссылок на официальную статистику по качеству и срокам современного диагностического процесса изучаемых нозологий, влияющих на эффективность лечения и прогноз заболеваний.

- в обзоре литературы не достаточно уделено внимание современным методам этиологической диагностики туберкулеза – верифицирующей основе, которая за последнее десятилетие существенно прогрессирует. По каждой из четырех нозологий (туберкулез, саркоидоз, внебольничные пневмонии и злокачественные новообразования лёгких) не указан действующий стандарт диагностики, определенный в Федеральных клинических рекомендациях. Из недостатков литературного обзора хотелось бы отметить, отсутствие анализа трудностей диагностики по формам туберкулеза, которые рентгенологически проявляются очагами, округлыми образованиями и кольцевидными тенями (очаговый, кавернозный туберкулез, туберкулемы). Анализ проводился по трудностям диагностики при диссеминациях и затемнения в легких. Кроме того в обзоре не определена роль наличия ВИЧ у диагностических больных.

- при изучении роли неопределённости рентгенологических заключений в сроках установления диагноза не понятно, какие методы

(обычная рентгенография, КТ) затрудняют точную диагностику. Почему не сравнивали диагностическую роль различных рентгенологических методов. На основании проведенного исследования поясните, почему в половине случаев у диагностических больных в протоколах рентгенологических исследований есть существенные неопределенности.

– в постановке окончательного диагноза, как показало исследование, важное значение имеет морфологическое исследование пораженного органа. Были ли случаи неопределенности гистологических заключений?

– чем Вы объясняете, ссылаясь на данные других исследователей, столь низкую чувствительность теста GeneXpert MTB-RIF и ДСТ в проведенном исследовании?

– уточните, сколько параметров необходимо ввести в оценочные таблицы врачу для получения вероятного диагноза?

– как Вы думаете, на каком этапе оказания медицинской помощи будет максимально востребована созданная программа по дифференциальной диагностики туберкулеза и других заболеваний легких?

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 - сокращение сроков дифференциальной диагностики туберкулеза легких на основе системного многофакторного анализа предикторов заболеваний легких, причин задержки верификации диагноза путем разработки и внедрения в практику прикладной компьютерной программы и алгоритма с использованием комплекса современных диагностических методов, - 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.

Заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии
ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России,
д-р мед. наук (14.01.16 – фтизиатрия),
доцент

 Филинчук Ольга Владимировна

Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, 2,
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Сибирский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России)

Телефон: +7 (3822) 911480

Адрес электронной почты: filinyuk.olga@yandex.ru

