

ОТЗЫВ

официального оппонента, заведующего кафедрой фтизиатрии и фтизиохирургии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора Анны Владимировны Мордык на диссертацию Наркевич Анны Александровны на тему: «Патоморфоз и современные особенности инфильтративного туберкулеза легких», представленную на соискание ученой степени кандидата 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. Наиболее частой формой туберкулеза органов дыхания у впервые выявленных больных является инфильтративный туберкулез легких. Именно эта форма туберкулеза рассматривается диссертантом в исследовании.

Туберкулез – инфекционное заболевание, приоритетными направлениями в борьбе с ним являются выявление новых случаев туберкулеза и их клиническое излечение для предотвращения дальнейшего распространения инфекции. Выявление новых случаев туберкулеза должно быть своевременным, необходимо выявлять инфильтративный туберкулез до появления распада легочной ткани и массивного бактериовыделения, что будет способствовать улучшению эпидемиологической ситуации. Эффективность лечения впервые выявленных больных не высока, в среднем по России по итогам года химиотерапии добиться прекращения бактериовыделения удастся у 70% впервые выявленных пациентов, а процент закрытия полостей распада у впервые выявленных больных еще меньший. Во многом эффективность химиотерапии зависит от свойств возбудителя заболевания и от наличия или отсутствия лекарственной устойчивости возбудителя. Характеристики возбудителя меняются под воздействием химиотерапии на протяжении ряда лет, что необходимо учитывать

при выборе режима лечения и его составляющих. Представляется целесообразным изучение патоморфоза туберкулеза и его наиболее часто встречающихся форм, что обеспечит совершенствование выявления новых случаев заболевания у разных категорий населения и будет способствовать повышению эффективности их лечения.

В связи с выше изложенным, диссертационное исследование Наркевич Анны Александровны посвящено крайне актуальному направлению по изучению патоморфоза и особенностей инфильтративного туберкулеза легких, для обеспечения его своевременного выявления в последующем.

Диссертационная работа построена по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы по направлению исследования, описания материала и методов исследования, двух глав, отражающих результаты собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Всего 185 страниц текста.

Обзор литературы написан на основе изучения 388 источников научной литературы, в том числе 313 отечественных и 75 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 полностью посвящен проблеме патоморфоза туберкулеза и его отдельных форм, как фундаментальной проблеме фтизиатрии. Он начинается с раскрытия понятия патоморфоза, как клинической проблемы, выделения условий и факторов, определяющих патоморфоз. Приведенная историческая справка уместна и позволяет проследить изменение подходов к формированию понятия патоморфоз, от представления о нем, как о стойких и существенных изменениях картины болезни, происшедших под влиянием различных факторов среды, до формирования динамической концепции патоморфоза. Диссертант обращает внимание на виды патоморфоза, выделяя и давая определение истинному, индуцированному и ложному патоморфозу. И в последующем, при формировании собственной концепции патоморфоза инфильтративного туберкулеза автор будет обсуждать идиопатический

естественный патоморфоз заболевания и сформированные на фоне применяемой химиотерапии изменения биологических свойств возбудителя, исключая ложные выводы, которые могли появиться в результате изменения трактовки современных исследований.

Далее в обзоре литературы диссертант рассматривает фазы патоморфоза туберкулеза, выделенные Л.М. Гринбергом в 1999 г., и их особенности. Фаза положительной динамики патоморфоза туберкулеза (60–70-е гг.) характеризовалась ограничением роли экзогенной инфекции и повышением значимости эндогенной реактивации в развитии заболевания. Для этой фазы характерны низкая заболеваемость и смертность, стертая клиника заболевания, увеличение доли лиц пожилого и старческого возраста среди заболевших. У выявленных в эту фазу пациентов преобладал продуктивный тип тканевых реакций. На смену этой фазы пришла фаза стабилизации, продолжавшаяся до конца 80-х годов прошлого столетия.

Автором в обзоре литературы подчеркивается, что отрицательная фаза патоморфоза туберкулеза началась с конца 80-х годов прошлого столетия, в это время отмечено ухудшение эпидемиологической ситуации повсеместно во всех странах и континентах. В патогенезе вторичных форм туберкулеза в это время приобретает решающее значение экзогенная суперинфекция. Изменился и социальный состав больных, среди них начали преобладать неработающие лица трудоспособного возраста, возросла доля больных с сопутствующей патологией, в том числе с ВИЧ-инфекцией. В фазу положительной динамики и стабилизации патоморфоза туберкулеза монорезистентные штаммы МБТ преобладали над полирезистентными, а в отрицательную фазу патоморфоза значительно утяжелилась структура лекарственной устойчивости, вырос удельный вес мультирезистентных МБТ, которые стали лидирующими в структуре лекарственной устойчивости, появилась ШЛУ, и тотальная ЛУ МБТ. Туберкулезный процесс, вызванный ЛУ штаммами МБТ, характеризуется распространенными, захватывающими долю и более легкого, деструктивными формами со значительным преобладанием экссудативной реакции и генерализации поражения, напоминающий туберкулезный процесс до появления

противотуберкулезных препаратов. С началом фазы отрицательной динамики патоморфоза туберкулеза все чаще стали выявляться внелегочные локализации специфического процесса с поражением печени, селезенки, реже почек, менингеальных оболочек и других органов, также ранее свойственные доантибактериальной эре туберкулеза.

Представляют интерес выделенные автором организационные факторы, способствующие смене и поддержанию фаз патоморфоза туберкулеза. В поддержании фазы положительной динамики патоморфоза существенную роль играли организация своевременного выявления источников туберкулезной инфекции, изоляции больных в стационарах и существенное улучшение противотуберкулезных лечебных мероприятий. Фаза отрицательной динамики обеспечивалась не только социальными потрясениями, происходящими в обществе, но и не всегда верным использованием имеющихся противотуберкулезных препаратов, отсутствием приверженности к лечению у асоциальных больных, способствующим формированию МЛУ- и ШЛУ возбудителя заболевания.

Интересен подраздел обзора литературы, посвященный наиболее часто встречающейся форме туберкулеза органов дыхания, инфильтративному туберкулезу. На основании обширного анализ литературных данных, диссертант отмечает, что эпидемиологические, клинические и морфологические аспекты патоморфоза инфильтративного туберкулеза в основном характеризуется негативными тенденциями. Особенности данной формы является выявление по обращаемости в межфлюорографический период, острое начало, учащение распространенных деструктивных процессов с массивным бактериовыделением и высокой частотой ЛУ МБТ. Подчеркивается, что по-прежнему требует совершенствования работа по своевременному выявлению, оптимизации его диагностики и дифференциальной диагностики этой самой частой формы туберкулеза, что невозможно без четкого определения особенностей клинических, лабораторных и рентгенологических проявлений ее в современных условиях.

В завершающем разделе обзора литературы диссертант показывает, что изучение патоморфоза инфекционного заболевания предполагает детальное

изучение свойств возбудителя с последующим сопоставлением выявленных определяющих характеристик с особенностями клинических проявлений, что остается малоизученным до настоящего времени.

Проблема патоморфоза туберкулеза, в том числе самой часто встречающейся формы у впервые выявленных больных, инфильтративного туберкулеза легких, отраженная в обзоре литературы, доказывает и актуальность, и практическую значимость проведенного диссертантом исследования.

Цель исследования, сформулированная автором как изучение патоморфоз инфильтративного туберкулеза легких с выделением его современных особенностей для своевременного выявления в различных группах населения, дает полное представление об идее исследования.

Задачи исследования полностью соответствуют поставленной цели. Вначале автор изучает эпидемиологические и клинические аспекты патоморфоз инфильтративного туберкулеза легких за период с 1989 по 2014 год, затем анализирует клинко-рентгенологические и лабораторные проявления инфильтративного туберкулеза легких, с оценкой эпидемической опасности больных данной формой в современных условиях. Следующая задача направлена на выделение клинко-рентгенологических и лабораторных проявлений инфильтративного туберкулеза легких в различных возрастно-половых социальных группах населения. И последняя задача представляет собой изучение биологических свойств микобактерий туберкулеза (лекарственная устойчивость, жизнеспособность) у больных с инфильтративным туберкулезом легких с оценкой их связи с клинко-рентгенологическими и лабораторными проявлениями данной формы туберкулеза. Все задачи, поставленные автором, полностью разрешены.

Иллюстративный материал (28 таблиц, 5 рисунков), облегчает восприятие диссертации, дополняет сведения, изложенные в тексте.

Во 2-й главе представлен дизайн исследования, представляющего собой ретроспективное аналитическое, с подробной характеристикой критериев включения-исключения, временных периодов, событий, анализируемых факторов, изложены методики проведения клинических, бактериологических, бронхологического, лучевых, лабораторных исследований. Восприятие дизайна

исследования в целом и решения отдельных задач облегчается наличием таблицы, в которой представлены материалы и объемы исследования для этапа, методы исследования, используемые для решения задачи, исследуемые на данном этапе показатели. В главе подробно описываются методики проведения 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 исследований. **Глава 3** диссертации, отражающая результаты собственных наблюдений автора, посвящена изучению патоморфоза инфильтративного туберкулеза легких за 25-летний период. Начинается изучение патоморфоза с оценки изменений биологических свойств возбудителя. Помимо подробной характеристики лекарственной устойчивости возбудителя, заключающейся в оценке ее частоты, спектра, изменяющихся с течением времени, диссертант оценивает жизнеспособность МБТ по скорости и массивности их роста.

В ходе исследования установлено, что кроме утяжеления количественных и качественных показателей лекарственной устойчивости, изменилась и жизнеспособность МБТ - увеличилась доля пациентов, МБТ которых обладают обильным ростом, с одновременным замедлением его скорости, что требует использования ускоренных методов определения лекарственной устойчивости возбудителя; их более высокая жизнеспособность указывает на возросшую эпидемическую опасность впервые выявленных больных.

В следующем подразделе 3 главы диссертант раскрывает клинические аспекты патоморфоза инфильтративного туберкулеза, к которым отнесены увеличение среди заболевших доли лиц в возрасте 50–59 лет, женщин, лиц с высоким уровнем образования и проживающих в благоустроенных квартирах, с одновременным ростом доли неработающих больных трудоспособного возраста, а также лиц, не имеющих семьи; отмечена возросшая роль сопутствующих заболеваний в развитии инфильтративного туберкулеза, особенно ВИЧ-инфекции.

Анализируя изменение в динамике выявления данной формы туберкулеза, диссертант установил в динамике за 25 лет увеличение доли больных, у которых специфический процесс был выявлен активно. При этом установлено, что к 2009 году произошло увеличение в динамике удельного веса больных инфильтративным туберкулезом, имеющих различной степени выраженности клинические симптомы заболевания, но за медицинской помощью не обращавшихся, а выявленных при плановом флюорографическом обследовании. Несмотря на увеличение доли больных с обширными процессами, в динамике происходило уменьшение доли больных с острым началом заболевания. Изменения показателей гемограммы у больных инфильтративным туберкулезом стали с течением времени невыраженными, что существенно затрудняло его выявление и диагностику. Установлено, увеличение удельного веса пациентов с лимфопенией, что свидетельствует о нарастании иммунодефицита у больных инфильтративным туберкулезом легких в динамике.

В 4 главе диссертации автор рассматривает особенности инфильтративного туберкулеза легких в современных условиях. Последовательно рассматриваются общая характеристика впервые выявленного инфильтративного туберкулеза, особенности выявления и клиники инфильтративного туберкулеза в зависимости от возраста, пола и социального статуса, у жителей города и села, в зависимости от способа выявления, затем связываются особенности инфильтративного туберкулеза с наличием и спектром лекарственной устойчивости возбудителя, его жизнеспособностью.

Все этапы исследования являются трудоемкими, проведены качественно и последовательно.

В заключении обсуждаются результаты исследования. Обсуждение результатов проведено корректно, с приведением сопоставлений полученных данных 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. Практические рекомендации сформулированы в соответствии с полученными результатами, они вполне применимы для использования в реальной клинической практике.

Научная новизна. Впервые проведено комплексное исследование патоморфоза инфильтративного туберкулеза с выделением изменений подходов к выявлению, клинико-рентгенологической характеристики формы, в Красноярском крае за 25-летний период с 1989 по 2014 годы. Выявлена связь клинико-рентгенологических, лабораторных проявлений инфильтративного туберкулеза легких и степени жизнеспособности МБТ. Установлено, что инфильтративный туберкулез легких, вызванный МБТ с высокой жизнеспособностью (по скорости и массивности роста), по сравнению с туберкулезным процессом, вызванным возбудителем с низкой жизнеспособностью, характеризуется более острым началом заболевания, большей долей распространенных деструктивных процессов, большей выраженностью клинических проявлений заболевания, изменений в гемограмме, что позволяет предположить наличие прямой связи между жизнеспособностью МБТ и их патогенностью.

Впервые установлено, что высокая жизнеспособность МБТ обладает более сильной связью с клинико-рентгенологическими и лабораторными проявлениями инфильтративного туберкулеза легких, по сравнению с наличием множественной (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ) МБТ. Содержит элементы научной новизны доказанный факт о равной эпидемической опасности мужчин и женщин, больных инфильтративным туберкулезом легких, в современных условиях.

Практическая значимость представленной работы заключается в формировании единой картины инфильтративного туберкулеза легких в современных условиях, с учетом возникших за 25-летний период изменений. Определение особенностей инфильтративного туберкулеза легких у различных категорий населения в настоящее время позволят улучшить выявление данной формы туберкулеза. Так, установление аспекта патоморфоза инфильтративного туберкулеза легких, связанного с изменением биологических свойств возбудителя, проявляющегося в снижении выраженности клинических симптомов заболевания и в «стирании» ранее характерных изменений в гемограмме пациентов, позволяет делать упор в выявлении на правильную организацию и полноценный охват профосмотрами для своевременного выявления этой наиболее часто встречающейся формы туберкулеза.

Результаты исследования расширяют существующие представления о связи биологических свойств МБТ, таких как лекарственная устойчивость и жизнеспособность, с клинико-рентгенологическими и лабораторными проявлениями инфильтративного туберкулеза легких. Выявление зависимости между высокой жизнеспособности микобактерий туберкулеза, о которой можно судить по скорости и массивности роста МБТ на питательных средах, с более неблагоприятным течением туберкулеза, сопровождающимся большей распространенностью процесса и большей склонностью к деструкции легочной ткани, позволит в дальнейшем разработать подход к оптимизации терапии у подобных пациентов.

Результаты исследования широко внедрены в практику работы КГБУЗ «Красноярская краевая больница № 2», легли в основу приказа КГБУЗ «Красноярская краевая больница № 2» «Об организации мероприятий, направленных на раннее и своевременное выявление туберкулеза среди прикрепленного населения». Материалы исследования используются в учебном процессе при проведении сертификационного обучения врачей-фтизиатров на кафедре туберкулеза с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов

диссертационной работы. Результаты исследования могут использоваться в учреждениях первичного звена здравоохранения, врачами терапевтами городских поликлиник, центральных районных больниц и участковых больниц для организации своевременного выявления туберкулеза среди прикрепленного населения, а также в учреждениях противотуберкулезной службы при оказании методической помощи учреждениям первичного звена здравоохранения в планировании выявления туберкулеза у прикрепленного населения. Полученные автором данные могут использоваться в учебном процесс кафедр фтизиатрии медицинских вузов в преподавании разделов «Выявление, диагностика и семиотика туберкулеза», «Вторичные формы туберкулеза органов дыхания. Инфильтративный туберкулез», «Бактериологическая диагностика туберкулеза».

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, написании диссертации.

Основные положения диссертации изложены в 26 научных работах, в т.ч. 11 статей в журналах и изданиях, которые включены в перечень ВАК РФ для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, из них 1 статья в журнале, входящим в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus). Материалы диссертации достаточно широко апробированы, в том числе на 9-м Международном конгрессе «Здоровье и образование в XXI веке. Влияние космической погоды на биологические системы в свете учения А. Л. Чижевского» (Москва, 2008); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Проблемы гармонии и закономерности в развитии современного мира: научные и практические аспекты» (Красноярск, 2009); 16-м Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2009); 14-й Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных» (Пенза, 2009); 10-м международном конгрессе «Здоровье и образование в XXI веке. Инновационные технологии в биологии и медицине» (Москва, 2009); Japan-Russian International

Workshop «Current Life-Threatening Infections Medical Countermeasures Medical Exchange and Networks» (Tokyo-Niigata, 2010); 2-й научно-практической конференции «Актуальные вопросы респираторной медицины» (Москва, 2010); 17-м Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2010); 7-й Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы охраны здоровья лиц молодого возраста» (Брянск, 2010); 9-й Российско-немецкой научно-практической конференции Форума им. Р. Коха и И. И. Мечникова «Новые горизонты: инновации и сотрудничество в медицине и здравоохранении» (Новосибирск, 2010); 3-м Съезде военных врачей медико-профилактического профиля Вооруженных сил Российской Федерации «Достижения науки и практики в обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия Вооруженных Сил Российской Федерации» (Санкт-Петербург, 2010); 6-м Международном конгрессе «Здоровье и образование в XXI веке. Научные и прикладные аспекты концепции здоровья и здорового образа жизни» (Москва, 2010); межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых, посвященной 60-летию работы новокузнецкого ГИУВа в Кузбассе «Медицина XXI века» (Новокузнецк, 2011); межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактической медицины» (Барнаул, 2011); 21-м Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Уфа, 2011); 12-м Международном конгрессе «Здоровье и образование в XXI веке» (Москва, 2011); 5-й научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии в медицине» (Шарджа, 2011); 2-й научно-практической конференции с международным участием «Медицина: новое в теории и клинической практике» (Шарджа, 2012); научно-практической конференции «Междисциплинарные аспекты дифференциальной диагностики и лечения больных туберкулезом» (Москва, 2012); 22-м Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2012); 5-м съезде врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока (Благовещенск, 2013); всероссийской заочной научно-практической конференции с международным участием «Микробиология в современной медицине» (Казань, 2013); 5-й Ежегодной Сибирской конференции ННИИТ, посвященной Дню

Российской науки (Новосибирск, 2017)

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

В целом диссертация Наркевич А.А. оценивается положительно. В ходе работы над диссертацией возникли следующие вопросы, не снижающие значимости проведенного исследования:

1. По Вашему мнению, могут ли полученные в ходе выполнения диссертации сведения о свойствах возбудителя заболевания при инфильтративном туберкулезе быть использованы для совершенствования подходов к терапии заболевания? 2. При изучении патоморфоза инфильтративного туберкулеза выявлено, что изменения в периферической крови у больных стали встречаться реже, затем при изучении особенностей инфильтративного туберкулеза легких у когорты пациентов 2014 года установлена довольно высокая частота лейкоцитоза, сдвига лейкоцитарной формулы влево. Как должны учитываться практическими врачами выявленные Вами гематологические сдвиги и какова их роль в организации выявления инфильтративного туберкулеза легких?

Заданные вопросы не умаляют ценности проведенного диссертационного исследования.

Заключение

Диссертационная работа Наркевич Анны Александровны на тему: «Патоморфоз и современные особенности инфильтративного туберкулеза легких», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненного автором исследования предлагается решение актуальной научной задачи по оценке патоморфоза инфильтративного туберкулеза легких за 25-летний период наблюдения с выделением его основных особенностей, для последующего совершенствования выявления туберкулеза у разных категорий населения, что имеет существенное значение для фтизиатрии.

Работа Наркевич Анны Александровны по актуальности, научной новизне, практической значимости, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 года № 842; (с изменениями в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016г. № 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата 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;
14.03.03 – патологическая физиология), профессор

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

Анна Владимировна

Мордык

Подпись А.В. Мордык верна

Начальник Управления кадров ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России

