

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА
на диссертацию Наркевич Анны Александровны
«Патоморфоз и современные особенности
инфильтративного туберкулеза легких»
представленную на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности
14.01.16 – фтизиатрия

Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в России претерпела существенные изменения с конца 80-х годов прошлого века. Период ухудшения ситуации сменился постепенной стабилизацией, а затем снижением заболеваемости туберкулезом. Вместе с тем, нельзя не отметить утяжеление клинической структуры впервые выявленного туберкулеза в виде увеличения удельного веса распространенных форм заболевания, сопровождающихся деструкцией легочной ткани и бактериовыделением. Эти изменения являются отражением патоморфоза. На сегодняшний день изучение патоморфоза туберкулеза является одним из важных фундаментальных направлений во фтизиатрии.

Наиболее часто встречающейся клинической формой туберкулеза является инфильтративный туберкулез легких, на его долю приходится более половины впервые выявленных случаев туберкулеза легких. При этом существуют определенные сложности, связанные с диагностикой инфильтративного туберкулеза, как в сторону гипер- так и гиподиагностики заболевания. В связи с этим изучение клинических аспектов патоморфоза, а особенностей течения заболевания является актуальным для оптимизации выявления и диагностики данной формы туберкулезного процесса.

Значительный рост доли больных туберкулезом, вызванным лекарственно-устойчивыми штаммами микобактерий туберкулеза (МБТ), определяет целесообразность углубленных исследований, направленных на изучения влияния биологических свойств возбудителя на течение туберкулезного процесса.

Таким образом, исследование А.А. Наркевич посвящено актуальной теме – всестороннему исследованию особенностей наиболее часто

встречающейся инфильтративной формы туберкулеза и влиянию биологических свойств возбудителя на течение заболевания.

Диссертант поставила перед собой цель: изучить патоморфоз инфильтративного туберкулеза легких, выделить его современные особенности в различных группах населения для своевременного выявления заболевания.

Задачи исследования Наркевич А.А. – изучение эпидемиологических и клинических проявлений патоморфоза инфильтративного туберкулеза легких с 1989 по 2014 год, анализ клинико-рентгенологических и лабораторных данных при инфильтративном туберкулезе легких, определение особенностей инфильтративного туберкулеза легких в различных возрастно-половых и социальных группах населения. Кроме того, в диссертационном исследовании поставлена задача изучения биологических свойств микобактерий туберкулеза (лекарственная устойчивость, жизнеспособность) у больных с инфильтративным туберкулезом легких и выявление их связи с течением заболевания.

Диссертация А.А. Наркевич обладает несомненной научной новизной и представляет значительный интерес для клиницистов и исследователей. Представлены важные сведения о патоморфозе инфильтративного туберкулеза за длительный период времени – 25 лет. Значительный научный интерес представляют результаты сопоставления клинико-рентгенологических, лабораторных проявлений инфильтративного туберкулеза и жизнеспособности МБТ. Так, автор установила, что инфильтративный туберкулез (ИТЛ), вызванный МБТ с высокой жизнеспособностью, характеризуется более острым началом заболевания, большей долей распространенных деструктивных процессов, большей выраженностью клинических проявлений заболевания, изменений в гемограмме по сравнению с туберкулезным процессом, вызванным возбудителем с низкой жизнеспособностью

Важным является факт, что высокая жизнеспособность МБТ обладает

более сильной связью с клинико-рентгенологическими и лабораторными проявлениями ИТЛ, по сравнению с наличием МЛУ и широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ).

Практическая значимость диссертационного исследования связана с выявлением особенностей ИТЛ в современных условиях в зависимости от социальных факторов, способа выявления туберкулеза и биологических свойств возбудителя. Важным для работников фтизиатрической службы являются данные о том, что ИТЛ, выявленный профилактически, характеризуется такой же распространенностью процесса, сходными клиническими характеристиками, как и выявленный при обращении за медицинской помощью, что связано с нарушением регламентируемой кратности прохождения профилактических осмотров. Это дает инструмент объективной оценки работы по раннему выявлению туберкулеза.

Диссертация изложена на 185 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 388 источниками, из которых 75 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 28 таблиц и 5 рисунков.

Структура диссертации традиционна. Обзор литературы написан грамотным языком, в логичной и доступной форме. Обзор представляет собой анализ 388 источников, в том числе 75 зарубежных. Показан современный патоморфоз в эпидемиологии и клинике туберкулеза в мире, и, более подробно, в России, за период с 1980-х годов прошлого века до 2016 года. Отражены сведения, касающиеся биологических свойств возбудителя на основании современных источников литературы. Обзор завершается логически вытекающим резюме.

Клинические данные представлен результатами ретроспективного изучения историй болезни 771 больного, лечившегося в стационаре Красноярского краевого противотуберкулезного диспансера № 1 за

25-летний период (1989–2014 гг.). Диссертационное исследование опирается на большой эпидемиологический материал с 1989 по 2014 гг. Объем материала достаточен для проведения статистической обработки. В качестве замечания можно указать несколько громоздкое и сложное для восприятия деление пациентов на группы. Наглядно показан дизайн исследования. Статистическая обработка проводилась с помощью критериев Манна-Уитни, Фишера, χ^2 с поправкой по Йетсу и др. Выбор статистических методов адекватный. Методология выполнения работы соответствует современным требованиям, решение каждой задачи основано на анализе репрезентативной выборки и адекватных методах исследования.

В главе 3, посвященной патоморфозу инфильтративного туберкулеза за 25-летний период показано, что произошел существенный рост удельного веса бактериовыделителей с первичной лекарственной устойчивостью, в том числе с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). Это подтверждает роль экзогенной суперинфекции в развитии ИТЛ и отражает высокую эпидемическую опасность больных, выявленных несвоевременно. Наряду с утяжелением количественных и качественных показателей лекарственной устойчивости изменилась и жизнеспособность МБТ: увеличилась доля пациентов, выделяющих МБТ с обильным ростом, при замедлении скорости роста. Однако в целом медиана скорости роста МБТ возросла у больных инфильтративным туберкулезом, что обосновывает целесообразность применения ускоренных методов определения лекарственной устойчивости. За период с 2004 по 2014 год удельный вес пациентов, выделяющих МБТ с высокой жизнеспособностью, возрос в 1,5 раза.

Автор делает заключение о взаимосвязи лекарственной устойчивости и жизнеспособности МБТ: лекарственно-устойчивые штаммы возбудителя отличаются обильным ростом и замедленной его скоростью.

Диссертант установила, что за 25-летний период ИТЛ подвергся патоморфозу: в структуре заболевших увеличилась доля лиц в возрасте

50–59 лет, увеличилась доля женщин среди пациентов с инфильтративным туберкулезом. Социальная структура больных стала более благоприятной в части увеличения доли лиц с высоким уровнем образования и благоприятными условиями проживания. Вместе с тем выросла и доля неработающих больных трудоспособного возраста, а также лиц, не имеющих семьи. Рост числа пациентов с сопутствующей фоновой патологией (ВИЧ-инфекция, НЗЛ) указывает на возрастание роли лиц из групп риска в формировании эпидемического процесса.

Диссертант показала также, что за 25-летний период выросла доля больных ИТЛ, у которых специфический процесс был выявлен активно. К 2009 году вырос удельный вес больных ИТЛ, имеющих различной выраженности клинические симптомы заболевания, но за медицинской помощью не обращавшихся, и выявленных, в конечном итоге, при профилактическом флюорографическом осмотре. В течение рассматриваемого периода наблюдения происходило увеличение удельного веса пациентов с распространенными процессами, захватывающими более доли, уменьшение числа заболевших с распадом легочной ткани, бронхолегочным обсеменением и бактериовыделением. В динамике установлено увеличение доли пациентов с наличием внелегочных локализаций. На протяжении периода наблюдения изменилось клиническое течение заболевания в сторону менее выраженной симптоматики со стороны органов дыхания и интоксикационного синдрома. За 25-летний отрезок времени изменения показателей гемограммы у больных ИТЛ характеризовались уменьшением лейкоцитоза, сдвига лейкоцитарной формулы влево и увеличением СОЭ, снижением количества лимфоцитов.,

Глава 4 диссертации посвящена характеристике инфильтративного туберкулеза в современных условиях и особенностям инфильтративного туберкулеза среди различных социальных групп населения.

Автором установлено, что в настоящее время среди больных ИТЛ преобладают мужчины, сельские жители и неработающее население, из

которых каждый четвертый – неработающий трудоспособного возраста. Каждый пятый имел низкий образовательный уровень, почти половина не имели семьи, каждый десятый злоупотреблял алкоголем. Каждый третий пациент имел заболевания группы повышенного риска; преобладали хронические неспецифические заболевания легких и ВИЧ-инфекция. Фактором риска ИТЛ у женщин были беременность и роды (10% случаев).

Лекарственная устойчивость выявлена у 60% бактериовыделителей, первичная МЛУ – у каждого третьего бактериовыделителя.

Установлены гендерные особенности ИТЛ: женщины чаще заболевали в молодом репродуктивном возрасте (20–29 лет) и чаще, чем мужчины несвоевременно обращались за медицинской помощью после появления симптоматики.

В зависимости от места проживания заболевших диссертант выявила определенные особенности. В сельской местности среди впервые выявленных больных доля неработающего населения выше, они чаще, чем жители города, злоупотребляли алкоголем. Половина среди заболевших ИТЛ жителей села не проходили ФЛГ-осмотры более 2 лет. Жители сельской местности чаще выделяли МБТ с высокой жизнеспособностью, имели более выраженные изменения в гемограмме (лейкоцитоз и сдвиг лейкоцитарной формулы влево) по сравнению с жителями города. У городских жителей чаще специфический процесс начинался остро, и они обращались за медицинской помощью в течение первого месяца от начала симптоматики. Несмотря на активное выявление, ИТЛ почти в половине случаев характеризовался значительным (доля и более) объемом поражения, с наличием деструкции легочной ткани и бактериовыделением.

Диссертант провела сравнение проявлений ИТЛ у лиц, выявленных при профосмотре и при обращении. Почти у половины больных (41%), выявленных при ФЛГ-осмотре, специфический процесс носил распространенный характер, занимал долю и более доли. Деструктивные процессы встречались одинаково часто в обеих группах. При этом, доля

бактериовыделителей была выше среди больных, выявленных при обращении, что создает возможность заражения туберкулезом окружения. Помимо этого, у лиц, выявленных при обращении за медицинской помощью, бактериовыделение было массивным.

Диссертант Наркевич А.А. установила, что степень жизнеспособности возбудителя ассоциирована с клинико-рентгенологической характеристикой специфического процесса. У больных, ИТЛ которых вызван МБТ с высокой жизнеспособностью, специфический процесс характеризуется большей частотой распространенных деструктивных процессов, сопровождающихся бронхогенным обсеменением, в том числе двусторонним, большей выраженностью интоксикационного и бронхолегочного синдромов, а также изменениями в гемограмме, подтверждающими остроту процесса. В то же время наличие МЛУ и ШЛУ МБТ у пациентов с ИТЛ имеет слабую корреляционную связь с выраженностью клинико-рентгенологических и лабораторных проявлений специфического процесса.

Заключение в полной мере отражает суть работы, содержит обсуждение полученных результатов исследования. Выводы, научные положения, достоверность, научная и практическая новизна полученных результатов обоснованы.

Личный вклад автора заключается в сборе и анализе данных литературы, постановке цели и задач, обследовании пациентов, планировании и проведении исследований по теме диссертации, обработке и анализе историй болезней, статистической обработке полученных результатов.

Достоверность результатов исследования, выводов, положений, выносимых на защиту, основана на данных о 771 впервые выявленном за период с 1989 по 2014 годы больном ИТЛ, обусловлена информативностью современных методов обследования, использованием современных методов статистической обработки данных

В целом диссертация А.А. Наркевич оценивается положительно, имеются небольшие замечания и вопросы, не умаляющие значение диссертации.

Замечание. Разделение обследованных пациентов на группы и подгруппы в главах 3 и 4 довольно громоздкое и сложное для восприятия.

Вопрос: Какие мероприятия по раннему выявлению латентной/активной туберкулезной инфекции, на Ваш взгляд, целесообразно проводить у женщин во время беременности или в послеродовом периоде? Имеется ли у Вас опыт такой работы в Красноярском крае? Достаточно ли рекомендовать строгое соблюдение Приказа МЗ РФ №124н от 21 марта 2017 г. «ОБ УТВЕРЖДЕНИИ ПОРЯДКА И СРОКОВ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕДИЦИНСКИХ ОСМОТРОВ ГРАЖДАН В ЦЕЛЯХ ВЫЯВЛЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА» в части обследования окружения новорожденных?

Основные положения диссертации опубликованы в 26 научных работах, в том числе 11 статьях в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты 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).

Результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедре туберкулеза с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, в работу КГБУЗ «Красноярская краевая больница № 2», что легло в основу приказа КГБУЗ «Красноярская краевая больница № 2» «Об организации мероприятий, направленных на раннее и своевременное выявление туберкулеза среди прикрепленного населения».

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация 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 завершенной научной квалификационной работой. В этой работе, на основании выполненных автором исследований, решена научная задача по определению патоморфоза инфильтративного туберкулеза легких на протяжении 25-летнего периода, выявлению клинико-рентгенологических особенностей инфильтративного туберкулеза легких на современном этапе и в разных социальных и возрастно-половых группах, установлении взаимосвязи биологических свойств возбудителя туберкулеза и течения инфильтративного туберкулеза.

Диссертация соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней (Постановление правительства РФ от 24.09.2013 года № 842), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16. – фтизиатрия.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой туберкулеза

Иркутская государственная медицинская

академия последипломного образования

– филиал ФГБОУ ДПО «Российская

медицинская академия непрерывного

профессионального образования»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

д.м.н., доцент

664049 г. Иркутск, м-н Юбилейный 100

м. тел. +79500517012

zorkaltsewa@mail.ru



Е.Ю. Зоркальцева

