

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Директор Государственного бюджетного учреждения  
здравоохранения города Москвы  
«Московский городской научно-практический центр  
борьбы с туберкулезом Департамента  
здравоохранения города Москвы»,  
доктор медицинских наук, профессор Е.М. Богородская



2022 г.

## **ОТЗЫВ**

**ведущей организации - Государственного бюджетного учреждения  
здравоохранения города Москвы «Московский городской научно-  
практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения  
города Москвы» о научно-практической ценности диссертации Агапова  
Михаила Михайловича «Патологоанатомическая и комплексная  
гистобактериоскопическая характеристика отдельных форм туберкулеза, в  
том числе в сочетании с ВИЧ-инфекцией», представленной на соискание  
ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. -  
Патологическая анатомия.**

### **Актуальность исследования**

Диссертация Агапова М.М. выполнена на актуальную тему и посвящена проблеме патоморфологической диагностики различных форм туберкулеза, с учётом состояния иммунного статуса (в частности, и ВИЧ-ассоциированного туберкулеза). Задача улучшения ситуации с заболеваемостью и смертностью от туберкулеза зависит не только от лечебной и профилактической работы, но и от своевременной и правильной диагностики. Морфологическая верификация туберкулеза является важным этапом в диагностическом процессе, в том числе в

дифференциальной диагностике очаговых, инфильтративных и деструктивных процессов в различных органах. Особого внимания заслуживают случаи ВИЧ-ассоциированного туберкулеза, вызывающие значительные трудности оценки результатов гистологического исследования ввиду нетипичных микроскопических изменений. Анализ тканевых структурных изменений является одним из важных компонентов комплексного анализа патологического процесса, в том числе при изучении аутопсийного материала, поскольку даже при формальном совпадении патологоанатомического и клинического диагнозов, подробное морфологическое изучение позволяет получить значительное количество дополнительной ценной информации [В.А. Цинзерлинг и соавт., 2010]. Важнейшим принципом морфологического изучения туберкулезного процесса, как и любого другого инфекционного заболевания, является выявление возбудителя в тканях с использованием гистобактериоскопического метода исследования. По данным результатов исследований отечественных и зарубежных ученых практическая ценность и диагностическая значимость выявления кислотоустойчивых бактерий в гистологических срезах не подвергается сомнению [В.А. Цинзерлинг с соавт., 2012, 2014], однако, отмечается факт непостоянного их обнаружения [Гринберг с соавт., 2005; В.Н. Эллиниди с соавт., 2007; А. Nazarullah, 2015; Mukhopadhyay et al., 2010]. Специальных исследований, посвящённых выявлению микобактерий в тканях при использовании комбинации различных методов морфологического исследования, в современной литературе нет. Крайне мало внимания уделено анализу полиморфизма возбудителя туберкулеза и его локализации в тканевых структурах, изучению морфологии атипичных и устойчивых к терапии микобактерий, что, несомненно, важно с учетом современных данных об изменчивости возбудителя под влиянием факторов патогенности. Кроме того, недостаточно изучены особенности variability строения гранулемы при течении процесса в условиях глубокой иммуносупрессии. В связи с вышеизложенным, актуальность исследования не вызывает сомнений,

необходим комплексный подход к морфологическому исследованию во фтизиатрической практике, с учетом особенностей течения туберкулеза и патоморфоза туберкулеза в современных условиях.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в работе Агапова М.М., определяются использованием обоснованного методического подхода к решению цели и задач исследования. Положения, выносимые на защиту отражают содержание научной работы. В итоге обсуждения результатов работы автором сформулированы 5 выводов. Диссертационное исследование выполнено на достаточном клиническом, морфологическом и статистическом материале, который был всесторонне комплексно изучен и представлен, в том числе в виде таблиц, диаграмм, графиков, макро- и микроиллюстраций, клинических примеров. Автором адекватно использованы современные методы морфологического исследования, корректно выбраны методы обработки и оценки полученных результатов с использованием комплекса статистических критериев в соответствии с современным научным уровнем. Таким образом, обоснованность научных положений, выводов и заключений бесспорна и подтверждается результатами работы.

### **Достоверность и научная новизна исследования**

Достоверность результатов исследования доказывается полнотой и объемом проведенных исследований, соблюдением методологии и уровня анализа.

Изучены патоморфологические особенности туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, а также длительно протекающего фиброзно-кавернозного туберкулеза и впервые выявленного туберкулеза с развернутой характеристикой

морфологических вариантов возбудителя, количественного показателя и локализации микобактерий. Во всех изученных случаях сочетания туберкулеза и ВИЧ-инфекции выявлено преобладание альтернативного компонента над гранулематозным, с одновременным сочетанием нескольких морфологических форм и локализаций туберкулезного поражения. Впервые выполнено сравнение эффективности использования различных методов выявления туберкулезных микобактерий в тканях с оценкой числа возбудителей, их морфологических форм и локализации. При этом продемонстрирована более высокая чувствительность флюоресцентного метода с окраской аурамином-родамином и иммуногистохимического исследования по сравнению с традиционной гистобактериоскопией по Цилю – Нильсену. Впервые в результате детального гистобактериоскопического исследования при морфометрическом анализе установлено, что морфологические характеристики микобактерий туберкулеза различаются в зависимости от факта проведения противотуберкулезной химиотерапии: в условиях длительного этиотропного лечения полиморфизм микобактерий отмечен почти в 70% случаев, при прогрессировании процесса вне лечения большинство микобактерий (79-90%) имели типичную палочковидную морфологию.

### **Значимость для науки и практики полученных соискателем результатов**

На основании проведенных исследований автором было установлено, что включение в комплекс морфологических методов флюоресцентной микроскопии с окраской аурамином-родамином позволяет существенно повысить выявляемость микобактерий в тканях. С учетом полученных знаний о тинкториальных свойствах и особенностях морфологии туберкулезных микобактерий в тканях при различных формах заболевания появилась возможность усовершенствовать алгоритм и улучшить качество морфологической диагностики туберкулеза, в том числе снизить количество случаев как гипо-, так и гипердиагностики заболевания. Выявление

кокковидных и других атипичных форм микобактерий туберкулеза позволяет косвенно судить об эффективности противотуберкулезной терапии, что представляет значительную ценность для фтизиатров. Таким образом, результаты всех исследований, проведенных диссертантом, имеют выход в медицинскую практику.

### **Личный вклад автора**

Автор самостоятельно разработал дизайн исследования, сформулировал цели и задачи, проанализировал отечественные и иностранные литературные источники. Выполняя работу врача-патологоанатома, лично набирал клинический материал на базе медицинских учреждений г. Санкт-Петербурга и материал для патологоанатомического исследования, выполнил микроскопическое исследование всего представленного материала с развёрнутым описанием каждого случая, проанализировал клинические данные и результаты морфологического исследования. Разработал алгоритм комплексного морфологического исследования микобактерий туберкулеза с применением морфометрии. Самостоятельно проводил макроскопическое и гистологическое изучение материала, сравнительное морфологическое исследование микобактерий туберкулеза в тканях с применением различных методов. Выполнил большой объем морфометрических и статистических подсчетов с сопоставлением данных различных методов исследования, построением демонстративных графиков и диаграмм. Самостоятельно подготовил текст диссертации и автореферата. Проиллюстрировал диссертацию макро- и микрофотографиями, подтверждающими результаты работы, провел оценку и трактовку результатов исследования, сформулировал выводы и практические рекомендации.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Рекомендации и выводы диссертационного исследования Агапова М.М. представляется целесообразным использовать в практических учреждениях здравоохранения фтизиатрического профиля, в патологоанатомических отделениях инфекционных и фтизиатрических учреждений. Внедрение итогов данного диссертационного исследования в практическую деятельность профильных учреждений здравоохранения даст возможность повысить качество морфологической диагностики туберкулёза, анализировать эффективность противотуберкулёзной терапии. Данные об особенностях выявления туберкулёзных микобактерий с помощью флюоресцентной микроскопии и иммуногистохимического исследования внедрены в практику патологоанатомического отделения СПб ГБУЗ «Больница Боткина». Данные о полиморфизме туберкулёзных микобактерий и особенностях их тинкториальных свойств в различных условиях внедрены в учебную практику медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» и могут быть использованы в учебных программах по фтизиатрии, пульмонологии, патологической анатомии в образовательных учреждениях высшего и последипломного профессионального образования.

### **Публикации и выступления автора с вошедшими в диссертацию материалами**

Автором по материала диссертации опубликовано 5 научных работ, в том числе 3 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук. Кроме того, 3 статьи из указанных выше, опубликованы в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus). Материалы исследования неоднократно докладывались и обсуждались на различных отечественных и зарубежных конференциях. В частности, на V Конгрессе Евро-Азиатского общества по инфекционным

болезням (Новосибирск, 2018); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы противотуберкулёзной помощи в РФ: консолидация усилий по борьбе с туберкулёзом» (Москва, 2018); 31 European Congress of Pathology (Nice, 2019); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Россия на пути ликвидации туберкулёза: реалии и перспективы», посвященной памяти академика РАМН М. И. Перельмана (Москва, 2019).

### **Резюме**

Рецензируемая диссертация Агапова Михаила Михайловича на тему «Патологоанатомическая и комплексная гистобактериоскопическая характеристика отдельных форм туберкулёза, в том числе в сочетании с ВИЧ-инфекцией», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. — Патологическая анатомия оформлена в виде рукописи объемом 147 страниц машинописного текста, содержащей введение, литературный обзор, материалы и методы, собственные исследования и результаты исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, приложения. Диссертация иллюстрирована 14 таблицами, 49 рисунками, среди которых информативные диаграммы и графики, макро- и микрофотографии. Обзор литературы включает 145 источников (39 отечественных и 106 зарубежных).

Диссертация написана хорошим грамотным языком, замечаний по оформлению работы нет. Несколько микрофотографий имеют некоторые технические погрешности, не играющие существенной роли и не умаляющие ценности проведенного исследования. Замечаний по содержанию работы нет, изложение материала логичное, содержание глав, обсуждение результатов, выводы отражают суть исследования. Выводы соответствуют результатам исследования. По результатам проведенного анализа настоящей диссертационной работы принципиальных замечаний нет.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Агапова Михаила Михайловича «Патологоанатомическая и комплексная гистобактериоскопическая характеристика отдельных форм туберкулёза, в том числе в сочетании с ВИЧ-инфекцией», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. - Патологическая анатомия является завершённой научно - квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная задача по изучению патоморфологических особенностей прогрессирующего туберкулеза при сочетании с ВИЧ-инфекцией, при хронической форме туберкулёза и впервые выявленном туберкулёзе, с развёрнутой сравнительной характеристикой морфологических вариантов, количества, локализации возбудителя и сравнительной оценкой методов морфологического выявления микобактерий.

Работа содержит научную новизну, обосновывает предложенные автором методы комплексного морфологического исследования материала, что повышает качество диагностики туберкулеза и дает возможность прогностической оценки эффективности химиотерапии туберкулеза. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, обоснованности положений и выводов, научно-методическому уровню, диссертационная работа Агапова Михаила Михайловича соответствует критериям, установленным в п.9 и п. 10 раздела II «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации №723 от 30.07.2014 г., №335 от 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016 г., №650 от 29.05.2017 г., №1024 от 28.08.2017 г., №1168 от 01.10.2018 г., №1539 от 11.09.2021 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор М.М. Агапов достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.2. — Патологическая анатомия.



Диссертация и отзыв обсуждены и одобрены на заседании Ученого совета  
ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» 27 апреля 2022 года, протокол № 6.

Ведущий научный сотрудник  
отдела проблем лабораторной диагностики  
туберкулеза и патоморфологии  
ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ»,  
кандидат медицинских наук

Юлия Рашидовна Зюзя

Заведующий отделом  
проблем лабораторной диагностики  
туберкулеза и патоморфологии  
ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ»,  
доктор биологических наук

Светлана Григорьевна Сафонова

Подписи к.м.н. Ю.Р. Зюзи и д.б.н. С.Г. Сафновой заверяю

Ученый секретарь

ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», д.м.н.



Д.А. Иванова

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы  
«Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом  
Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «МНПЦ борьбы с  
туберкулезом ДЗМ»)

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д.10, тел.:+7 (499) 2680005,

e-mail:cbt@zdrav.mos.ru; <https://mnpGBT.ru>