

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента
Синицына Михаила Валерьевича на диссертацию Склюева Сергея Валерьевича
«**Совершенствование диагностической и лечебной тактики ведения больных
туберкулезом легких с воспалительным поражением бронхиального дерева
туберкулезной этиологии**», представленную к защите на соискание ученой степени
доктора медицинских наук по специальностям 3.1.26 – фтизиатрия и 3.1.9 – хирургия.

Актуальность темы исследования.

Актуальность исследования не вызывает сомнений, связана с недостаточной эффективностью противотуберкулезной химиотерапии и нерешенными вопросами применения хирургических методов в комплексном лечении туберкулеза легких, особенно пациентов с воспалительными изменениями трахеобронхиального дерева. Туберкулез легких довольно часто сочетается с воспалительными изменениями бронхов специфического и неспецифического характера. При туберкулезном поражении бронхов заболевание протекает более длительно со склонностью к обострениям и рецидивам.

Сохранение деструктивных изменений в легких и бактериовыделения на фоне проводимой химиотерапии определяет необходимость включения в комплексное лечение хирургических методов. Вопросы, связанные с оценкой прогноза течения заболевания при выборе различной тактики, объемов хирургического вмешательства, сроков являются актуальными на сегодняшний день. Исходы хирургического лечения во многом определяются активностью и сроками заболевания, видом и объемом хирургического вмешательства. При этом именно лечение пациентов с распространенными деструктивными процессами с целью санации бактериовыделителей является первоочередной задачей хирургии туберкулеза легких.

Нередко у больных туберкулезом легких хирургический этап лечения длительно откладывается из-за наличия локальных воспалительных изменений в бронхах (ЛВИБ). В отсутствии единых подходов к ведению пациентов с ЛВИБ химиотерапия туберкулеза как правило продлевается, а ее эффективность

снижается.

Персонифицированный подход к лечению пациентов с применением наиболее эффективных новых противотуберкулезных препаратов в сочетании с возможностью локального воздействия на воспалительный процесс в ряде случаев может улучшить результаты химиотерапии. Однако разработанных алгоритмов по определению диагностических этапов и тактики хирургического или терапевтического лечения у больных туберкулезом легких с ЛВИБ в настоящее время нет.

Несмотря на сохраняющиеся улучшение эпидемической ситуации по туберкулезу в Российской Федерации, значительные успехи в лечении туберкулеза, остается актуальной для современной фтизиатрии научная проблема определения диагностической и лечебной тактики ведения больных туберкулезом легких с воспалительным поражением бронхиального дерева туберкулезной этиологии, которая характеризуется сложностью как в медицинском, так и социальном аспекте, требует дальнейшего научного поиска возможных решений, в том числе с помощью совершенствования или создания новых диагностических и лечебных подходов.

Обоснованность научных положений и выводов.

Соискателем обоснована актуальность избранной темы исследования, использованы стандартные методические подходы к определению цели и решению поставленных задач. Целью диссертационной работы Склюева С.В. явилось совершенствование комплексного лечения больных туберкулезом легких с воспалительным поражением бронхиального дерева туберкулезной этиологии на основе разработанной системы дифференцированных диагностических и лечебных мероприятий. Цель сформулирована чётко и предполагает, как теоретическую часть, так и практическую разработку. Для решения поставленной цели определены задачи, в рамках решения которых автор последовательно дает клиническую характеристику больных туберкулезом легких с воспалительными изменениями в бронхах; оценивает чувствительность и специфичность диагностических методов исследования, используемых во фтизиатрической практике, устанавливает особенности диагностики локальных воспалительных изменений бронхиального дерева; анализирует закономерности клинической картины и результаты лечения у

больных туберкулезом легких с наличием ЛВИБ на терапевтическом этапе и определяет факторы, влияющие на исходы заболевания; устанавливает вклад дополнительных методов лечения локальных воспалительных изменений бронхиального дерева в эффективность лечения больных туберкулезом легких. Затем Склюев С.В. анализирует результаты лечения больных туберкулезом легких с наличием ЛВИБ, имеющих показания к хирургическому резекционному вмешательству, к клапанной бронхоблокации по предложенному алгоритму ведения пациентов; оценивает особенности клинической картины и результаты лечения больных туберкулезом легких с наличием ЛВИБ, подвергнутых коллапсохирургическим операциям.

В результате решения поставленных задач сделано 10 выводов. Автором установлено, что больные туберкулезом легких с локальными воспалительными изменениями в трахеобронхиальном дереве в сравнении с пациентами без патологии бронхов представляют сложный для клинического ведения и прогноза контингент, чаще имеют тяжелое течение туберкулеза с выраженной интоксикацией и остротой воспалительных реакций, распространенный двухсторонний деструктивный туберкулезный процесс с бактериовыделением, с множественной и широкой лекарственной устойчивостью, с нежелательными реакциями на противотуберкулезную терапию, отличаются большей продолжительностью заболевания (756 ± 153) дня по сравнению с (482 ± 160) днями, $p = 0,042$), а также имеют сопутствующую патологию – хроническую обструктивную болезнь легких/вторичный хронический бронхит и сахарный диабет. Доказано, что наличие у пациентов локальных воспалительных изменений бронхов не влияет на сроки прекращения бактериовыделения ($2,44 \pm 0,126$) мес., закрытия деструктивных изменений ($3,052 \pm 0,159$) мес., и на количество успешных случаев закрытия деструктивных изменений (78 %) на фоне проводимой комплексной терапии туберкулеза. Длительность и эффективность лечения зависят от формы и характера течения туберкулеза, от наличия в схемах терапии туберкулеза с множественной/широкой лекарственной устойчивостью современных этиотропных препаратов (сочетания бедаквилина и линезолида, имипенема/меропенема с амоксиклавом). У больных с локальными

воспалительными изменениями бронхиального дерева II-III степени активности после резекционного вмешательства на легком частота развития бронхоплевральных и специфических послеоперационных осложнений зависит от степени активности туберкулезного процесса и не связана с наличием у пациентов локальных воспалительных изменений бронхиального дерева ($p > 0,05$). Клиническое излечение больных, перенесших резекционное оперативное лечение, зафиксировано у 85,7 % основной группы и у 90,8 % группы сравнения. Наличие локальных воспалительных изменений бронхиального дерева у пациентов, перенесших коллапсохирургические методы лечения, не влияет на скорость прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада, вызывает снижение показателей функции внешнего дыхания в среднем на 10 %. Установка эндобронхиального клапана в долевые бронхи у пациентов с локальными воспалительными изменениями бронхов в два раза увеличивает частоту успешных случаев лечения в сравнении с блокацией сегментарных бронхов. Метод клапанной бронхоблокации показан при локальных воспалительных изменениях бронхиального дерева I, II и III степени активности, его эффективность составляет 80 %.

На основании анализа непосредственных и отдаленных результатов комплексного лечения больных Склюевым С.В. разработана и внедрена система дифференцированных диагностических и лечебных мероприятий в отношении больных ТБ легких с локальными воспалительными изменениями бронхиального дерева: позволяющая оптимизировать тактику ведения пациента с показаниями к хирургическому резекционному лечению, коллапсохирургическому лечению, клапанной бронхоблокации; способствующая своевременному оперативному лечению таких пациентов; сокращающая продолжительность общего курса лечения без увеличения количества осложнений.

Основные результаты, положения и выводы диссертации представлены и обсуждены на научных и научно-практических конференциях международного и всероссийского уровня.

Таким образом, научные положения, сформулированные в работе, обоснованы. Анализ результатов проводился по принципам доказательной

медицины и соответствует современным требованиям. На каждом этапе для проведения исследования использованы адекватные методы, позволяющие реализовать поставленные задачи. Объем материала позволил автору сформулировать положения, выносимые на защиту, сделать обоснованные выводы, которые вытекают из содержания и отражают результаты диссертационного исследования. Все положения и выводы основаны на фактах, полученных в данном исследовании.

Оценка новизны, достоверность и ценность полученных автором результатов

Диссертационное исследование, проведенное С.В. Склюевым, выполнено на высоком методическом уровне и обладает научной новизной. К основным пунктам научной новизны представленной диссертационной работы следует отнести:

впервые установлена значимость современных рентгенологических методов высокого разрешения в диагностике локальных воспалительных изменений бронхов, чувствительность мультисрезовой спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки составляет 25 %, специфичность – 51 %, виртуальной бронхоскопии – 31 % и 100 % соответственно;

патоморфологическое исследование операционного материала после резекции легкого доказывает специфический характер воспалительных изменений слизистой бронхов. Впервые показано, что это проявляется в 100 %-м совпадении патоморфологического заключения о туберкулезе бронхов в биоптатах при бронхоскопии и в тканях после резекции, а также в 47 %-й верификации туберкулеза бронхов только из операционного материала в случаях не подтвержденного специфического воспаления бронхов по данным бронхоскопии;

впервые при туберкулезе легких с бактериовыделением случаи ЛВИБ без подтвержденной патоморфологической верификации предложено трактовать как «вероятный диагноз туберкулеза бронхов» и при планировании хирургического вмешательства учитывать степень активности воспалительных изменений стенки бронха;

впервые доказано, что наличие локальных воспалительных изменений бронхиального дерева I и II степени активности при проведении полноценной

современной противотуберкулезной терапии не снижает эффективность хирургического лечения и не влияет на частоту и структуру развития послеоперационных осложнений. Частота развития разных видов осложнений после хирургического лечения зависит от степени активности туберкулезного процесса в целом. Определено, что методом выбора инвазивного вмешательства при наличии воспалительных изменений бронхиального дерева III степени активности является клапанная бронхоблокация.

Достоверность положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации Склюева С.В., сомнений не вызывает, обеспечена четко поставленными целью и задачами, полнотой и объемом проведенных исследований, использованием современных методов статистической обработки материала, тщательным анализом и обсуждением полученных результатов. Автор описал 4 клинических примера, демонстрирующих эффективность предлагаемой тактики лечения.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности.

Представленная диссертация посвящена изучению особенностей локальных воспалительных изменений трахеобронхиального дерева у больных туберкулезом, диагностике и лечению этой категории больных. Совокупность полученных автором данных имеет существенное значение для фтизиатрии и хирургии.

Указанная область исследования соответствует формуле научной специальности 3.1.26. Фтизиатрия, а именно пункту 4 – «Средства и методы диагностики социально-значимых инфекций, предикторы их неблагоприятного течения» и пункту 6 – «Персонификация лечения пациентов, больных туберкулезом и/или сочетанными с ним заболеваниями»; паспорту научной специальности 3.1.9. Хирургия, а именно пункту 2 – «Разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждения хирургических заболеваний» и пункту 4 – «Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику».

Оценка содержания диссертации и ее оформления.

Диссертационная работа построена по традиционному плану, изложена на 272 страницах машинописного текста, и состоит из введения, 6 глав, заключения,

выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала и приложения. Список литературы представлен 186 источниками, из которых 98 – в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 74 таблиц и 65 рисунков.

Во введении обоснована актуальность темы диссертационного исследования, сформулированы задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту, апробация результатов, внедрение результатов исследования, публикации, а также сведения о структуре и объеме диссертации.

В главе 1 (Обзор литературы) С.В. Склюевым представлен современный взгляд на проблему распространенности, заболеваемости и лечения больных туберкулезом в нашей стране и мире, освещена проблема лечения больных туберкулезом легких с воспалительными изменениями трахеобронхиального дерева. Показано, что лечение больных туберкулезом легких является мультидисциплинарной проблемой, а результативность лечения данной группы больных зависит не только от распространенности туберкулезных изменений, функциональных нарушений организма, сопутствующей патологии, но и от пересмотра действующих подходов к лечению данной категории больных.

В главе 2 представлен дизайн каждого этапа исследования, описана характеристика критериев включения и исключения. Подробно описана методика статистической обработки данных.

Глава 3 посвящена общей и клинической характеристике больных, включенных в исследование. Полученные результаты исследования свидетельствуют, что больные туберкулезом легких с ЛВИБ представляют более тяжелый контингент больных в сравнении с пациентами, у которых нет воспалительных изменений в бронхах. Эти больные имеют более тяжелое течение заболевания, распространенный, часто двухсторонний деструктивный туберкулез легких с выраженными лабораторными показателями интоксикации и остроты воспалительных реакций.

Глава 4 отражает особенности диагностики больных туберкулезом легких с

локальными воспалительными изменениями трахеобронхиального дерева, в том числе чувствительность и специфичность диагностических методов исследования, используемых во фтизиатрической практике, в выявлении ЛВИБ. Автор подробно показывает, возможности эндоскопического метода в диагностике ЛВИБ: у большинства пациентов основной группы диагностирован гнойный эндобронхит – 74,63 %, с поражением сегментарных бронхов – 45,8 % пациентов, долевых – 39,6 % пациентов; у подавляющего большинства пациентов выраженность воспалительных изменений слизистой бронхов не превышала II степень воспаления – 90,9 %; у четверти пациентов зафиксирована минимальная степень воспаления – 25,2 % пациентов. Почти половина (49,0 %) пациентов от всего количества случаев выявления локального эндобронхита имела инфильтративную форму туберкулёза легких. При ФКТ в 11,86 % случаев был выявлен локальный катаральный эндобронхит, что значительно меньше, чем при других формах туберкулеза. В результате проведения исследования установлена прямая взаимосвязь массивности бактериовыделения и степени воспалительных изменений бронхов. Дана оценка чувствительности и специфичности виртуальной бронхоскопии и мультисрезовой спиральной компьютерной томографии в диагностике воспалительных изменений бронхиального дерева.

В главе 5 изложены результаты терапевтического лечения больных туберкулезом легких с локальными воспалительными изменениями бронхиального дерева. Результаты главы проиллюстрированы двумя клиническими примерами. Проанализированы непосредственные и отдаленные результаты лечения пациентов в наблюдаемых группах. По непосредственным результатам лечения значительное улучшение в I группе достигнуто у 76,9 % пациентов, в группе II – 78,4 %. Обострение процесса зафиксировано у 15,4 % пациентов I группы и у 13,9 % пациентов II группы. При оценке отдаленных результатов, клиническое излечение зафиксировано у 62,6 % пациентов I группы, у 62,0 % II группы. Установлено, что наличие у пациентов ЛВИБ не влияет на сроки прекращения бактериовыделения, на скорость исчезновения полости распада и на количество успешных случаев закрытия деструктивных изменений у пациентов сравниваемых групп. Лечение таких пациентов с включением линезолида с бедаквилином и/или

имипенема/меропенема с амоксиклавом в режимы химиотерапии приводит к более быстрой ликвидации ЛВИБ в сравнении с пациентами, получающими лечение без этих препаратов.

Глава 6 посвящена оценке влияния локальных воспалительных изменений бронхиального дерева на хирургическом этапе лечения туберкулеза легких, а также оценке эффективности предлагаемого автором алгоритма ведения пациентов. В главе демонстрируются клинические примеры эффективного применения разработанного алгоритма. В главе продемонстрированы подробные результаты патоморфологического исследования резекционного материала пациентов обеих групп, показано, что при наличии неспецифического воспаления в биоптате бронха при эндоскопии в 47 % случаев установлено туберкулезное поражение бронха в материале легкого при резекции. Если рассматривать патоморфологическую диагностику туберкулеза бронхов при исследовании резекционного материала легких как «золотой стандарт», то чувствительность (Se) эндобронхиальной биопсии в данном исследовании составила 47 %, а специфичность (Sp) – 100 %. При проведении анализа результатов патоморфологического исследования материала с места резекции, установлено, что в группе сравнения полное отсутствие воспалительных изменений стенки бронха встречалось у 17,3 % пациентов, что не наблюдали ни в одном случае в основной группе. У больных основной группы с воспалительными изменениями в бронхах чаще встречаются признаки специфического поражения – 63,3 % по сравнению с 46,9 % группы сравнения без ЛВИБ ($p = 0,06$, χ^2). При анализе непосредственных результатов лечения у оперированных пациентов с разными формами туберкулеза установлено, что результативность хирургического лечения у пациентов ЛВИБ и без ЛВИБ с диссеминированным, фиброзно-кавернозным туберкулезом и туберкулемами не отличалась.

Исходя из медленной клинической динамики купирования локального воспаления в бронхах на фоне приема ПТП, а также – из факта частого патоморфологического обнаружения туберкулеза бронха с места отсечения после резекции, С.В. Склюев приходит к мнению, что случаи ЛВИБ по данным бронхоскопии следует относить к туберкулезной этиологии.

Также в главе продемонстрированы результаты сокращения противопоказаний к клапанной бронхоблокации в условиях ЛВИБ, дана оценка влияния ЛВИБ на показатели функции внешнего дыхания у пациентов, перенесших коллапсохирургическое вмешательство.

Заключение обобщает полученные результаты, в нем объединены наиболее важные данные, полученные автором в процессе проведения научной работы.

Выводы логично вытекают из содержания диссертации, согласуются с поставленными задачами, аргументированы и имеют научно-практическую значимость.

Практические рекомендации соответствуют полученным результатам и могут быть использованы в реальной клинической практике фтизиатрами и торакальными хирургами.

Материалы диссертации, ее выводы, рекомендации, разработанная модель ведения пациента внедрены в клиническую практику работы ГБУЗ НСО «Государственная областная Новосибирская клиническая туберкулезная больница», г. Новосибирск; ГБУЗ Республики Тыва «Противотуберкулезный диспансер», г. Кызыл; БУЗОО «Областной клинический противотуберкулезный диспансер», г. Омск; КУЗ РА «Противотуберкулезный диспансер», г. Горно-Алтайск; ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, г. Новосибирск.

По теме диссертации опубликованы 16 печатных работ, в том числе 15 – в рецензируемых научных изданиях из перечня ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук и 1 патент РФ на изобретение.

Автореферат диссертации имеет традиционную структуру, по своему содержанию полностью соответствует диссертации, оформлен в соответствии с требованиями п. 25 Положения о присуждении ученых степеней.

Работа выполнена на высоком современном научном и методическом уровне в соответствии с поставленной целью и задачами, на которые даны убедительные ответы.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Склюева С.В. нет.

В ходе проведения анализа данного диссертационного исследования возникло несколько вопросов, которые не влияют на научную, практическую значимость и общую положительную оценку работы:

1. В каких случаях достаточно выполнения виртуальной бронхоскопии без применения стандартного эндоскопического метода?
2. Уточните показания к применению дополнительных эндобронхиальных методов лечения локальных воспалительных изменений бронхов туберкулезной этиологии?
3. Какие противотуберкулезные препараты использовали для эндобронхиального введения и проводилась ли корректировка суточной дозы?
4. Как часто после прекращения клапанной бронхоблокации формировался стеноз бронха и имелась ли зависимость от степени локальных воспалительных изменений до установки клапана или сроков блокации?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Диссертационное исследование Склюева Сергея Валерьевича «Совершенствование диагностической и лечебной тактики ведения больных туберкулезом легких с воспалительным поражением бронхиального дерева туберкулезной этиологии» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.26 фтизиатрия и 3.1.9. - хирургия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой, на основании полученных результатов исследования решена проблема, имеющая важное медико-экономическое и социальное значение – совершенствование диагностической и лечебной тактики у больных туберкулезом легких с воспалительным поражением бронхиального дерева туберкулезной этиологии.

Диссертационная работа Склюева С.В. по актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней (Постановление Правительства РФ от

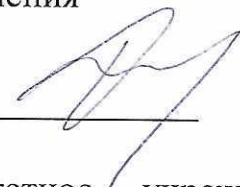
24.09.2013 года № 842), предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 3.1.26 фтизиатрия и 3.1.9 - хирургия.

Официальный оппонент

Михаил Валерьевич Синицын,

доктор медицинских наук
(фтизиатрия, медицинские науки – 14.01.16),
заместитель главного врача по медицинской части (по хирургии) Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский медицинский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Дата: 12.08.2025



М.В. Синицын

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний Минздрава России; 127473, Москва, ул. Достоевского, д.4, кор.2, телефон: +7(495) 681-11-66. Адрес электронной почты: msinitsyn@mail.ru

Подпись доктора медицинских наук
Синицына Михаила Валерьевича заверяю.

Заместитель директора по научной работе
Федерального государственного бюджетного учреждения
«Национальный исследовательский медицинский центр
фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук

Анастасия Геннадьевна Самойлова

