

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Челноковой Ольги Германовны на диссертацию Михайловского Алексея Модестовича на тему «Патоморфоз туберкулеза при его сочетании с сахарным диабетом ВИЧ-инфекцией и злокачественными новообразованиями в Оренбургской области», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.16. – фтизиатрия

Актуальность темы диссертационной работы

Эпидемиологическая ситуация в России имеет тенденцию к улучшению по всем основным показателям, в том числе снижается смертность от активного туберкулеза. Одновременно наблюдается изменение причин смерти больных туберкулезом с увеличением доли умерших не от туберкулеза, а от других причин (И.А. Васильева, 2017,2018, О.Б. Нечаева 2018). Больные туберкулезом имеют, как правило, 2-3 серьезных сопутствующих заболевания, в числе которых все чаще встречается ВИЧ-инфекция, которые играют значимую роль в неблагоприятном исходе. В данных условиях безусловно наблюдается патоморфоз туберкулеза, требующий изучения. Усугубляет ситуацию повсеместное ухудшение экологической обстановки и связанное с ней рост злокачественных новообразований. В Оренбургской области наблюдается сочетание высоких темпов развития эпидемии ВИЧ-инфекции и других иммуносупрессивных состояний, основными из которых являются сахарный диабет и злокачественные новообразования. Происходит изменение клиники и морфологии туберкулеза на данном фоне, что определило высокую актуальность исследования, проведенного А.М. Михайловским. Полученные данные позволят разработать эффективные мероприятия по улучшению эпидситуации по туберкулезу в регионах с высоким распространением ВИЧ – инфекции, злокачественных новообразований и сахарного диабета.

Научная новизна.

Диссертационное исследование А.М. Михайловского имеет несомненную научную новизну. С помощью многофакторного математического анализа установлено, что пик неблагополучия по туберкулезу в регионе пришелся на 2008 год, после чего на низкие темпы улучшения эпидситуации влияли: большое сформировавшееся ядро бациллярного туберкулеза с МЛУ/ШЛУ МБТ, рост распространенности ВИЧ-инфекции, высокая доля сахарного диабета и злокачественных новообразований.

Автором впервые в сравнительном аспекте изучены клинико-морфологические особенности туберкулеза при его сочетании с ВИЧ-инфекцией, с сахарным диабетом и злокачественными новообразованиями.

При изучении сочетания туберкулеза и ВИЧ впервые оценена роль сопутствующей инфекционной патологии у больных ТБ/ВИЧ и ее влияние на

прогрессирование туберкулеза, выходящая на первый план в 31,9% случаев как причина смерти больных туберкулезом и ВИЧ.

Несомненную научную новизну имеет установление роли сопутствующей микобактериальной инфекции у больных ТБ/ВИЧ, которая осложняла течение туберкулеза за счет продуктивной гистиоцитарно-макрофагальной реакции, приводящей к диффузному фиброзу в различных паренхиматозных органах (генерализованные формы микобактериозов). Впервые установлены критерии морфологической диагностики микобактериозов, а также причины смерти при одновременном сочетании туберкулеза, ВИЧ-инфекции и микобактериозов.

Впервые показано, что выраженная патология сосудистого русла легких, наблюдаемая у больных ТБ/СД, влияет на прогрессирование специфического процесса в результате формирования зон инфарктирования легочной ткани.

В литературе отсутствуют публикации, раскрывающие современный патоморфоз туберкулеза в сочетании со злокачественными новообразованиями. А.В. Михайловским впервые выявлено, что злокачественные новообразования в легких при сочетании с туберкулезом чаще развивались в зонах фиброза при ранее леченных цирротических и фиброзно-кавернозных формах. При этом туберкулез проявлялся поражением до 2 долей легких, множественными деструкциями средних размеров, умеренным бактериовыделением с МЛУ/ШЛУ МБТ, выраженной интоксикацией смешанного генеза и явлениями системного воспалительного ответа. Причиной смерти у больных этой сочетанной патологией в 60% случаев являлась онкологическая патология.

Впервые установлено, что прогрессирование туберкулеза было наиболее выражено при метастазировании опухолей из других паренхиматозных органов в легкие. Метастазы оказывают выраженное влияние на проницаемость сосудистой стенки, что приводит к развитию экссудативно-некротических изменений в легочной паренхиме и прогрессированию туберкулеза.

Автором впервые выделена и изучена группа больных с одновременным сочетанием туберкулеза, ВИЧ-инфекции и сахарного диабета. Выявлены её клиничко-морфологические особенности. Прогрессирующий туберкулез с сочетанным сахарным диабетом и ВИЧ-инфекцией выявлялся в более молодом возрасте, протекал в виде диссеминированного туберкулеза легких, с объемом поражения более 2 долей, с наличием множественных мелких деструкций, с обильным бактериовыделением с МЛУ/ШЛУ МБТ, с наличием выраженной туберкулезной интоксикации, проявлениями выраженной системной воспалительной реакции. При остром прогрессировании туберкулеза у данной категории больных в 90% случаев в легочной ткани выявлялась распространенная экссудативно-некротическая тканевая реакция, проявлявшаяся образованием гиалиновых мембран во внутриальвеолярном пространстве - морфологическим субстратом острого респираторного дистресс-синдромом взрослых.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Исследование посвящено изучению патоморфоза туберкулеза в современных условиях на примере Оренбургской области на основе выявления эпидемиологических, клинических и морфологических особенностей туберкулеза и его сочетаний с ВИЧ-инфекцией, сахарным диабетом и онкологической патологией. Работа проведена на высоком методическом уровне с применением современных методов исследования, имеет единую логическую структуру. Автором использован математический метод анализа влияния различных факторов на эпидемиологические показатели по туберкулезу и сопутствующей патологии с использованием значительного фактического материала. Примененные методы корреляционного, факторного анализа и метода Брандона позволили выявить обусловленность и причины неблагополучия региона по туберкулезу. Автором проведено исследование на большом клиническом материале - 562 наблюдения сочетанной патологии ТБ/ВИЧ, 102 наблюдения сочетания ТБ/СД, 32 – ТБ/СД/ВИЧ, 38 – ТБ/ЗНО и 134 наблюдения прогрессирующего туберкулеза без сопутствующей патологии. В сравнительном аспекте выявлены клинико-морфологические особенности прогрессирующего туберкулеза и туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, сахарным диабетом и онкопатологией, а также причины прогрессирующего течения туберкулеза у данных категорий пациентов. Достоверность полученных результатов подтверждается объемом клинико-лабораторных исследований у 868 больных, использованием достаточных методов диагностики, соответствующих поставленным задачам, и применением современных методов статистического анализа. В главе 2 полно отражены материал и методы исследования, использованные автором при проведении работы. Полученные результаты подвергнуты статистической обработке и анализу, что позволило автору сделать научно обоснованные выводы и рекомендации. Каждое научное положение, выводы и практические рекомендации базируются на фактическом материале, подробно рассмотренном в тексте работы. Все вышесказанное подтверждает достаточную степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций.

Личный вклад автора в выполнение работы заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования от выбора темы исследования, постановки задач, их реализации до обобщения и обсуждения полученных результатов в научных публикациях, докладах и внедрении в практику. Автором лично проведен сбор и обработка теоретического и клинико-лабораторного и морфологического материала и дано научное обоснование выводов. Диссертация и автореферат написаны автором в едином стиле, отражающем широкую научную и профессиональную эрудицию автора, а также наглядность демонстраций результатов исследования.

Научные положения диссертации соответствуют формуле и шифру специальности 14.01.16 – Фтизиатрия (медицинские науки) паспорта специальностей научных работников. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности - пунктам 1, 2, 4.

Значимость для науки и практики выводов и рекомендаций

В диссертации А.М Михайловского предложено решение значимой научной и практической задачи по совершенствованию диагностики туберкулеза в условиях его патоморфоза в Оренбургской области на основе изучения эпидемиологии, клинико-морфологических особенностей процесса при его сочетании с сахарным диабетом, ВИЧ-инфекцией и злокачественными новообразованиями. Автором

- выявлены факторы, отрицательно влияющие на эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу в Оренбургской области;

- многофакторный математический анализ позволил не только выявить обусловленность эпидемиологических показателей, но и минимизировать количество оцениваемых параметров для оценки эпидемической ситуации;

- разработаны критерии морфологической диагностики микобактериозов;

- выявлена роль сопутствующей инфекционной патологии, как причины прогрессирующего течения туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией;

- установленные причины прогрессирующего характера течения туберкулеза у больных с сочетанием ТБ/СД и ТБ/ЗНО, которые позволили предложить рекомендации по их обследованию и лечению;

- предложено вести регистр больных сочетанной патологией ТБ/СД и ТБ/ЗНО.

Результаты исследования внедрены в практику работы ГБУЗ «Оренбургский областной клинический противотуберкулезный диспансер», ГБУЗ «Оренбургский городской клинический противотуберкулезный диспансер» и используются в учебном процессе на кафедре фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Оценка состояния диссертации и её оформления

Диссертация написана по традиционному плану, изложена на 250 страницах машинописного текста и включает в себя введение, обзор литературы, главу материалов и методов исследования, результаты исследования в трех главах, обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, включающий 363 работы, из которых 220 отечественных и 143 зарубежных источника. Работа иллюстрирована 42 рисунками и 57 таблицами, 5 клиническими примерами.

Во введении обоснована актуальность изучения патоморфоза туберкулеза в Оренбургской области, определена цель – совершенствование диагностики

туберкулеза в условиях его патоморфоза в Оренбургской области на основе изучения эпидемиологии туберкулеза, клинико-морфологических особенностей процесса при его сочетании с ВИЧ-инфекцией, сахарным диабетом и злокачественными новообразованиями. Задачи, поставленные автором, соответствуют цели научного исследования и согласуются с содержанием работы. Сформулированы научная новизна, практическая значимость и основные положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы включает общие понятия об эпидемиологии микобактериальных инфекций, описывает эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу в мире и Российской Федерации, а также приводит взгляды различных исследователей на патоморфоз туберкулеза. Особый акцент делается на изменения эпидемиологической, клинической и морфологической картины туберкулеза при его сочетании с ВИЧ-инфекцией, сахарным диабетом и злокачественными новообразованиями. Обзор написан хорошим литературным языком, основываясь на достаточном количестве отечественных и иностранных источниках. Литературные источники достаточно полно освещают состояние вопроса о необходимости изучения патоморфоза туберкулеза и влияния на него сопутствующей патологии – сахарного диабета, ВИЧ-инфекции, злокачественных новообразований.

В главе материалы и методы исследования дана подробная характеристика этапов исследования, представлены сведения о клинических, лабораторных и морфологических методах исследования. С целью характеристики изменения эпидемической обстановки в Оренбургской области проведен мониторинг основных эпидемиологических показателей по туберкулезу за период 25 лет. Для анализа использовались основные официальные документы годовой отчетности: форма № 8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом», форма № 33 «Сведения о больных туберкулезом» и форма № 30 «Сведения о лечебно-профилактическом учреждении». Так же был проведен мониторинг напряженности эндемии ВИЧ-инфекции и её сочетания с туберкулезом, мониторинг распространенности лекарственно-устойчивого туберкулеза, сахарного диабета и онкологической патологии в Оренбургской области (Государственный регистр Российской Федерации по сахарному диабету, 2017; данные областного онкологического диспансера, 2017). Для выявления факторов, влияющих на эпидемическую обстановку по туберкулезу в Оренбургской области и оценки их влияния на основные эпидемиологические показатели нами был проведен математический анализ. Математический анализ включал корреляционный анализ для определения парных обусловленностей. В главе дана подробная характеристика исследуемых групп больных, а так же подробно описаны общеклинические, лабораторные, бактериологические и патоморфологические этапы исследования, а так же представлены сведения о методах статистической обработки результатов исследования.

В главе эпидемиологического анализа представлены данные о динамике развития эпидемической ситуации по туберкулезу в Оренбургской области за

25 лет (1990 – 2016 г.). Проведен подробный анализ изменения эпидемической ситуации и определены наиболее неблагоприятные периоды эпидемического процесса и их причины. В главе так же проведен мониторинг и анализ развития эпидемической ситуации по сопутствующим и отягощающим течение туберкулеза заболеваниям: ВИЧ-инфекции, сахарного диабета и онкологической патологии. Выявлено, что распространенность туберкулеза, особенно ее наиболее опасных в эпидемиологическом плане форм, таких как распространенность бациллярного туберкулеза и распространенность ФКТ в области выше чем в РФ, и это создает большой резервуар туберкулезной инфекции. Показатель смертности от туберкулеза в регионе начиная с 2008 г. имеет тенденцию к стабилизации.

В результате проведенного эпидемиологического анализа автор пришел к выводу, что развитие эпидемической ситуации по туберкулезу в Оренбургской области за последние 25 лет можно разделить на два периода: это ухудшение основных эпидемиологических показателей до 2008 года, и наметившаяся стабилизация до 2016 года. До 2008 года отрицательное влияние на эпидситуацию оказывала распространение фиброзно-кавернозного и бациллярного туберкулеза с МЛУ МБТ. После 2008 года и по настоящее время показатели заболеваемости и смертности от туберкулеза обусловлены высокими показателями заболеваемости и распространенности ВИЧ-инфекции, сахарного диабета и злокачественных новообразований. Таким образом, наиболее важные эпидемиологические показатели по туберкулезу в Оренбургской области на протяжении исследуемого нами временного интервала, обусловлены разными параметрами, которые так же изменяются во времени. Наибольшую обеспокоенность в настоящее время вызывает распространение ВИЧ-инфекции, распространенность бациллярного туберкулеза, нарастающее число больных сахарным диабетом и злокачественными новообразованиями.

В главе «Клинико-морфологические особенности течения прогрессирующего туберкулеза при его сочетании с сахарным диабетом и/или ВИЧ-инфекцией» дан ретроспективный анализ особенностей течения туберкулеза у 830 пациентов, умерших от прогрессирующего течения специфического процесса.

Результаты проведенных исследований показали, что туберкулез легких у больных с ВИЧ-инфекцией чаще наблюдался у мужчин и проявлялся в виде впервые выявленного диссеминированного туберкулеза легких, с признаками выраженного прогрессирования, с наличием выраженной туберкулезной интоксикации проявлениями выраженной системной воспалительной реакции. Морфологические проявления туберкулеза у больных с данной патологией в 82,7% случаев сопровождалась экссудативно-некротической тканевой реакцией в легочной ткани. Эти проявления напрямую зависели от наличия сопутствующей инфекционной патологии, которая наиболее часто проявлялась бактериальными пневмониями, глубокими микозами, которые в 31,9% случаев явились непосредственной причиной смерти. Автором установлено, что среди сопутствующей патологии у умерших больных с

коинфекцией ТБ/ВИЧ, нарастает доля микобактериозов, которые осложняют течение туберкулеза за счет диффузного фиброза в различных паренхиматозных органах и в 2,1% случаев приводили к летальному исходу за счет полиорганной недостаточности. Автором определены критерии морфологической диагностики микобактериозов. Ими являются нахождение в тканях неказеифицирующихся гистиоцитарно-макрофагальных гранулем с диффузным фиброзом, наличием в макрофагах значительного количества КУМ.

Результаты исследования показали, что туберкулез легких у больных с сочетанным сахарным диабетом в отличие от больных без сочетания с СД проявлялся чаще в виде казеозной пневмонии с объемом поражения более 1 доли, наличием множественных деструкций диаметром 2-4 см, с обильным бактериовыделением с широкой лекарственной устойчивостью МБТ, наличием выраженной туберкулезной интоксикации, а также проявлениями в выраженной системной воспалительной реакции. Выявлено, что морфологическим субстратом распространения туберкулезного воспаления в легочной паренхиме являлась патология сосудистой системы, деструктивные изменения эндотелия, тромбоваскулиты и инфаркт-пневмонии.

В работе впервые выделена и исследована группа больных с одновременным сочетанием туберкулеза, сахарного диабета и ВИЧ-инфекции. Туберкулез у данных пациентов проявлялся в виде впервые выявленного диссеминированного туберкулеза легких, с объемом поражения более 2 долей (77,9%), наличием множественных деструкций диаметром до 2 см, бактериовыделением с МЛУ МБТ, наличием выраженной туберкулезной интоксикации (100%), а также проявлениями в 82,1% системной воспалительной реакции. При остром прогрессировании туберкулеза у таких больных в 90% случаев патология сосудов и распространенные экссудативные тканевые реакции приводили к диффузному альвеолярному повреждению и развитию респираторного дистресс-синдрома взрослых, который в 75% случаев являлся основной причиной смерти.

У больных с прогрессирующим туберкулезом легких без сахарного диабета и ВИЧ-инфекции специфический процесс в легких проявлялся в виде ранее леченного фиброзно-кавернозного или диссеминированного туберкулеза, с объемом поражения более 2 долей, наличием множественных деструкций диаметром более 4 см, обильным бактериовыделением с широкой лекарственной устойчивостью МБТ, наличием выраженной туберкулезной интоксикации, а также проявлениями выраженной системной воспалительной реакцией. Морфологические особенности прогрессирования туберкулеза в этой группе больных характеризовались преобладанием экссудативно-некротического воспаления над продуктивным, хотя признаки отграничения очагов специфического поражения сохранялись, выявлялись так же и признаки волнообразного течения туберкулеза.

В главе «Клинико-морфологические особенности течения прогрессирующего туберкулеза легких при его сочетании со злокачественными новообразованиями» было исследовано 38 клинических

наблюдений. У 13 пациентов смерть наступила непосредственно от онкологической патологии. У 25 больных туберкулез легких составил конкуренцию злокачественным новообразованиям в генезе смерти. Группой сравнения явились 134 пациента прогрессирующим течением туберкулеза не имевших СД и ВИЧ-инфекцию.

У 25 пациентов смерть наступила от опухолевой интоксикации при прогрессирующем течении онкозаболевания. Это были лица с фиброзно-кавернозным и цирротическим туберкулезом. Опухоли легких были представлены плоскоклеточным ороговевающим раком, аденокарциномами низкой степени дифференцировки и мелкоклеточным раком. Из 13 человек с опухолями внелегочной локализации были выявлены метастазы в легочную ткань, которые влияли на прогрессирование туберкулеза.

Результаты проведенных исследований показали, что туберкулез легких при сочетании со злокачественными новообразованиями чаще проявлялся в виде ранее леченного цирротического (42,1%) или фиброзно-кавернозного туберкулеза, достоверно чаще с объемом поражения более 1 доли, наличием множественных деструкций диаметром до 4 см, с наличием умеренного бактериовыделением с полирезистентностью МБТ, с выраженной интоксикацией туберкулезного и опухолевого генеза и проявлениями в выраженной системной воспалительной реакции. Опухоли легких выявлялись в зонах фиброза и в 68,4% случаев являлись основной причиной смерти. Прогрессирование туберкулеза наблюдалось при метастазировании в легкие опухолей других органов и было связано с поражением сосудистой системы.

Заключения и выводы, сделанные автором, соответствуют поставленной цели, отражают полученные результаты и согласуются с поставленными задачами исследования.

Автореферат отражает в полной мере содержание диссертационного исследования, оформлен в соответствии с существующими требованиями.

По теме диссертации опубликованы 49 научных работ, в том числе 18 в журналах, включенных в перечень периодических изданий ВАК РФ.

Основные положения диссертационного исследования были доложены на российских и международных конференциях различного уровня.

Принципиальных замечаний по диссертации А.М. Михайловского нет. Диссертация выполнена на современном методическом уровне, является актуальной, имеющей несомненную научную новизну и высокую практическую ценность. Автором проведено подробное изучение клинкоморфологических параллелей на большом количестве наблюдений. В работе имеются уникальные данные о современном патоморфозе туберкулеза при сопутствующей патологии, открывающие перспективы улучшения диагностики и лечения больных туберкулезом сахарным диабетом, ВИЧ-инфекцией и злокачественными новообразованиями. Работа А.М. Михайловского показывает направления по дальнейшему улучшению эпидемической ситуации по туберкулезу с учетом установленных особенностей патоморфоза заболевания.

Заключение

Диссертационное исследование Михайловского Алексея Модестовича на тему «Патоморфоз туберкулеза при его сочетании с сахарным диабетом, ВИЧ-инфекцией и злокачественными новообразованиями в Оренбургской области», представленное на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством научных консультантов: доктора медицинских наук Комиссаровой О.Г. и доктора биологических наук, профессора Лепехой Л.Н., в которой решена актуальная научная и практическая задача — совершенствование диагностики туберкулеза в условиях его патоморфоза в Оренбургской области на основе изучения эпидемиологии, клинико-морфологических особенностей процесса при его сочетании с сахарным диабетом, ВИЧ-инфекцией и злокачественными новообразованиями.

По актуальности, научной новизне и практической значимости диссертационное исследование Михайловского Алексея Модестовича соответствует требованиям пункту 9 постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 «О порядке присуждения ученых степеней (с изменениями от 21.04.2016 №335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а её автор Михайловский Алексей Модестович заслуживает присуждения ему искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.16 – Фтизиатрия.

Официальный оппонент:

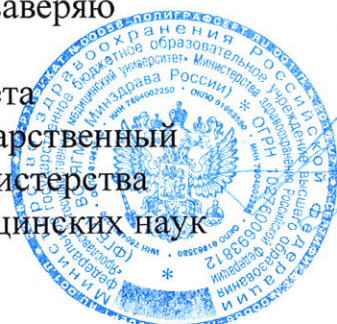
Заведующий кафедрой фтизиатрии,
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
"Ярославский государственный медицинский университет "
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, доцент

 Челнокова О.Г.

Почтовый адрес: 150000. г. Ярославль, Революционная 5.
Тел. (4852)484138.
E-mail chelnokova@bk.ru

Подпись заведующей кафедрой фтизиатрии,
доктора медицинских наук, доцента
Ольги Германовны Челноковой заверяю

Ученый Секретарь Ученого Совета
ФГБОУ ВО «Ярославский государственный
медицинский университет» Министерства
Здравоохранения кандидат медицинских наук



Потапов М.П.