

ОТЗЫВ

официального оппонента, заведующего кафедрой фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора Анны Владимировны Мордык на диссертацию Михайловского Алексея Модестовича на тему: «Патоморфоз туберкулеза при его сочетании с сахарным диабетом, ВИЧ-инфекцией и злокачественными новообразованиями в Оренбургской области», представленную на соискание ученой степени доктора 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. В последние годы особое значение придается ВИЧ-ассоциированному туберкулезу, в том числе, при наличии множественной и широкой лекарственной устойчивости возбудителя заболевания, так именно эти факторы могут служить препятствием к достижению целей, поставленных Всемирной Организацией здравоохранения, по ликвидации туберкулеза к 2030 г.

В условиях снижения заболеваемости туберкулезом, при уменьшающемся резервуаре туберкулезной инфекции наиболее уязвимыми в плане развития специфического процесса окажутся лица со сниженной иммунобиологической резистентностью в результате разных причин, наличия сопутствующих заболеваний, обусловленных инфекционным агентом (ВИЧ), связанных с возрастом (онкопатология), с генетическими и поведенческими факторами (сахарный диабет). Заслуга автора исследования в рассмотрении и выделении особенностей специфического процесса у категорий больных с разными сочетаниями сопутствующей патологии для последующего совершенствования диагностики туберкулеза.

Рассмотрение отдельных сторон патоморфоза туберкулеза присутствует в ряде публикаций по фтизиатрии. Однако, большинство работ затрагивает лишь отдельные его аспекты, приводя анализ эпидемиологической ситуации, разбирая структуру клинических форм туберкулеза, изменяющиеся особенности

возбудителя, отдельно морфологические проявления. Достоинством данного исследования является рассмотрение всех аспектов патоморфоза заболевания, эпидемиологических, клинических и патоморфологических, в тесной взаимосвязи, за длительный период времени на примере отдельно взятого региона.

В связи с выше изложенным, диссертационное исследование Михайловского Алексея Модестовича, посвященное изучению патоморфоза туберкулеза при его сочетании с ВИЧ-инфекцией, сахарным диабетом, онкопатологией за длительный период наблюдения в эпидемиологически не вполне благополучном регионе, является весьма актуальным и своевременным.

Диссертационная работа построена по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы по направлению исследования, описания материала и методов исследования, трех глав, отражающих результаты собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Всего 250 страниц текста.

Обзор литературы написан на основе изучения 363 источников научной литературы, в том числе 220 отечественных и 143 зарубежных. Написан четко, 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 эпидемиологии микобактериальных инфекций, особенностям изменяющейся эпидемической ситуации по туберкулезу, оценке современных представлений о патоморфозе туберкулеза.

В обзоре раскрывается понятие патоморфоза, включающего эпидемиологические, клинические и патоморфологические аспекты, выделяются условия и факторы, определяющие 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 и индуцированному патоморфозу. Далее в обзоре литературы диссертант рассматривает фазы патоморфоза туберкулеза, выделенные

Л.М. Гринбергом в 1999 г., и их особенности.

Особый интерес представляет подраздел обзора литературы, посвященный патоморфозу ВИЧ-ассоциированного туберкулеза. Проблемой, недостаточно освещенной в литературе, актуальной для клиницистов и морфологов, является дифференциальная диагностика других, кроме туберкулеза, вторичных заболеваний при ВИЧ-инфекции, которые могут усугублять течение туберкулеза, а так же составлять ему конкуренцию. Подчеркивается, что не полно освещен генез смерти у больных с сочетанием туберкулеза и поздних стадий ВИЧ-инфекции. Выявляемые у данной категории больных обширные бактериальные и грибковые пневмонии, глубокие и генерализованные формы микозов могут приводить больных сочетанной патологии к смерти. Это не всегда оценивается и клиницистами и морфологами и причиной смерти выставляется туберкулез, что приводит к составлению не верного описания эпидемиологической картины по туберкулезу.

В разделе, посвященном патоморфозу туберкулеза при его сочетании с сахарным диабетом указывается, что это сочетание в современных условиях приобретает все большее значение в связи с ростом диабета в человеческой популяции, и в литературе хорошо освещена проблема повышающегося риска развития туберкулеза у данной категории больных. Несмотря на потенциальное значение для общественного здравоохранения данной сочетанной патологии, существует ограниченное число публикаций или прогнозов вероятного будущего мультиморбидности сахарного диабета, ВИЧ и туберкулеза. Практически полностью отсутствуют данные о морфологических формах туберкулезного процесса при диабете, проявления как «специфического» так и «не специфического» компонентов воспаления в легких и других органах, не освещен вопрос о выраженности сосудистой патологии у данных пациентов. Раскрытие морфологических особенностей туберкулеза при сахарном диабете может привести к улучшению его диагностики, лечения и предупреждения развития у подобных больных.

Рассматривается и патоморфоз туберкулеза, обусловленного влиянием онкологической патологии. Данные, приведенные в научной литературе, позволяют судить о фактическом увеличении распространенности сочетаний рака и туберкулеза. Диссертантом выяснено, что отсутствуют публикации, касающиеся

патоморфологии сочетания активных форм туберкулеза и рака легких, не определено взаимное влияние этих двух патологий, первичность возникновения и причины смерти этих больных.

Наличие не полных и противоречивых данных о патоморфозе туберкулеза при его сочетании с инфекционной и неинфекционной патологией определяют актуальность и научную новизну проведенного диссертантом исследования.

Цель исследования, сформулированная автором как 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, дает полное представление об идее исследования.

Задачи исследования вытекают из поставленной цели. В начале, автор проводит анализ эпидемической ситуации по туберкулезу в Оренбургской области за последние 25 лет. Затем, автор планирует изучить частоту встречаемости сопутствующей туберкулезу патологии в Оренбургской области за последние 10 лет. Третья задача заключается в проведении сравнительного анализа особенностей клинического течения прогрессирующего туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией, с сахарным диабетом, поочередно и при их одновременном сочетании, а также у пациентов без сопутствующей патологии. Четвертая задача заключается в выделении морфологических особенностей прогрессирующего туберкулеза и причины смерти у больных выделенных групп. Пятая задача предполагает проведение сравнительного анализа особенностей клинического течения прогрессирующего туберкулеза у больных со злокачественными новообразованиями и без онкопатологии. Шестая задача заключается в выделении морфологических особенностей прогрессирующего туберкулеза легких и причин смерти больных со злокачественными новообразованиями. И последняя задача представляет собой разработку рекомендаций, направленных на обследование больных туберкулезом с сочетанной ВИЧ-инфекцией, с сахарным диабетом и со злокачественными новообразованиями в условиях патоморфоза. Задачи, поставленные автором, полностью разрешены. Не совсем понятен путь разрешения второй задачи, т.к. в диссертации и в выводах не представлена частота заявленной патологии у разных

категорий больных туберкулезом, в том числе у впервые выявленных больных. Возможно, соискатель пошел по-другому пути ее решения, приводя частоту сопутствующей патологии у умерших пациентов.

Иллюстративный материал (57 таблицы, 42 рисунка), облегчает восприятие диссертации, дополняет сведения, изложенные в тексте.

Во 2-й главе представлен дизайн исследования, состоявшего из двух этапов. На первом этапе с целью характеристики изменения эпидемической обстановки в Оренбургской области был проведен мониторинг основных эпидемиологических показателей по туберкулезу за период 25 лет, напряженности эндемии ВИЧ-инфекции и её сочетания с туберкулезом, распространенности лекарственно-устойчивого туберкулеза, сахарного диабета и онкологической патологии в Оренбургской области. На втором этапе проведен ретроспективный анализ клинико-рентгенологических, лабораторных, патоморфологических исследований аутопсийного материала у 868 больных, умерших в противотуберкулезных медицинских учреждениях Оренбургской области. Изложены методики проведения морфологических, гистологических, гистохимических, бактериологических, иммуногистохимических, вирусологических и молекулярно-генетических исследований. В главе подробно описаны методики проведения статистической обработки данных.

Наибольший интерес представляют результаты собственных исследований. Глава 3 диссертации, отражающая результаты собственных наблюдений автора, посвящена анализу динамики развития эпидемической ситуации по туберкулезу в Оренбургской области за 25-летний период, с 1990 по 2016 гг. Особый интерес представляют созданные регрессионные модели заболеваемости, смертности от туберкулеза в регионе с оценкой вклада параметров-аргументов на заданные показатели. Установлено, что на темпы снижения заболеваемости, распространенности и смертности от туберкулеза в большей степени влияли большое сформировавшееся ядро бациллярного туберкулеза с МЛУ/ШЛУ МБТ, рост распространенности ВИЧ-инфекции, высокая доля сахарного диабета и злокачественных новообразований.

В 4 главе диссертации автор рассматривает клинико-морфологические особенности прогрессирующего туберкулеза при его сочетании с сахарным диабетом и ВИЧ-инфекцией. Проведен ретроспективный анализ особенностей

течения туберкулеза и морфологическое исследование секционного материала у 830 пациентов, умерших в противотуберкулезных медицинских учреждениях Оренбургской области с 2012 по 2016 годы, разделенных на исследовательские группы: 32 пациента с сочетанием туберкулеза, сахарного диабета и ВИЧ-инфекции, 102 пациента с сочетанием туберкулеза и сахарного диабета, 562 больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекцией; 134 больных с прогрессирующими формами туберкулеза без СД и ВИЧ-инфекции.

Диссертантом установлено, что туберкулез легких при сочетании с сахарным диабетом проявлялся распространенными формами с прогрессирующим течением по типу казеозной пневмонии, множественными деструкциями, обильным бактериовыделением, наличием выраженной туберкулезной интоксикации, проявлениями выраженной системной воспалительной реакции. Морфологическим субстратом изменений являлась патология сосудистых стенок, проявлявшаяся тромбоваскулитами и явлениями инфарктирования легочной ткани. При остром прогрессировании преобладали экссудативно-альтеративные тканевые реакции и признаки диффузного альвеолярного повреждения респираторного отдела.

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.

В **5 главе** диссертации оцениваются клиничко-морфологические особенности течения прогрессирующего туберкулеза при его сочетании со злокачественными новообразованиями. Диссертантом в исследовательскую группу включено 38 летальных случаев данной патологии. Установлено, что туберкулез у больных с онкологическими заболеваниями протекает намного

тяжелее, с выраженной интоксикацией, выраженной системной воспалительной реакцией. 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. При этом, не всегда, как это принято считать, туберкулез является основной и единственной причиной смерти данных пациентов. Причиной смерти у больных этой сочетанной патологией в 60% случаев являлась онкологическая патология.

Каждая глава снабжена наглядно иллюстрированными клиническими примерами, облегчающими восприятие материалов диссертации.

Все этапы исследования проведены качественно и последовательно.

В заключении подводятся общие итоги результатов исследования, оно полностью отражает суть работы, обеспечивает понимание фундаментальности полученных по каждому разделу знаний и перспективы их дальнейшего использования.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Методология выполнения работы соответствует современным требованиям, выполнение исследования на каждом из запланированных этапов основано на 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, в исследование включено 868 пациентов, больных туберкулезом, с различным ВИЧ-статусом и наличием или отсутствием другой, значимой сопутствующей патологией, корректным статистическим анализом результатов это позволило получить убедительные данные, свидетельствующие о научной обоснованности и объективности основных положений и выводов в работе.

Положения, выносимые на защиту, логичны, последовательны, они

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. Выводы по работе частично не согласуются с задачами исследования. Так, например, вторая задача – изучить частоту встречаемости сопутствующей туберкулезу патологии за последние 10 лет в Оренбургской области не нашла своего отражения в выводах или в отдельном выводе по исследованию.

Практические рекомендации сформулированы в соответствии с полученными результатами, они вполне применимы для использования в реальной клинической практике.

Научная новизна исследования и полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации. Впервые проведен анализ динамики развития эпидемической ситуации по туберкулезу в Оренбургской области за последние 25 лет. Впервые проведен математический многофакторный анализ обусловленности эпидемиологических показателей по туберкулезу в Оренбургской области, который показал, что пик неблагополучия в регионе пришелся на 2008 год, после чего эпидемические показатели постоянно улучшались. Впервые выявлены факторы, осложняющие течение туберкулеза в регионе, к ним отнесены: большое сформировавшееся ядро бациллярного туберкулеза с МЛУ/ШЛУ МБТ, рост распространенности ВИЧ-инфекции, высокая доля сахарного диабета и злокачественных новообразований

Впервые в сравнительном аспекте изучены клинико-морфологические особенности туберкулеза при его сочетании с ВИЧ-инфекцией, с сахарным диабетом и злокачественными новообразованиями. Впервые выделена группа больных с одновременным сочетанием туберкулеза, ВИЧ-инфекции и сахарного диабета и выявлены её клинико-морфологические особенности.

Впервые оценена роль сопутствующей инфекционной патологии у больных ТБ/ВИЧ и ее влияние на прогрессирование туберкулеза. Установлена роль сопутствующей микобактериальной инфекции у больных ТБ/ВИЧ и установлены критерии морфологической диагностики микобактериозов, а так же 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.

Впервые установлено, что метастазы опухолей из других паренхиматозных органов в легкие, оказывают выраженное влияние на проницаемость сосудистой стенки, что приводит к развитию экссудативно-некротических изменений в легочной паренхиме и прогрессированию туберкулеза.

Впервые показаны наиболее частые причины смерти у больных туберкулезом при сочетании с сахарным диабетом, при одновременном сочетании с ВИЧ-инфекцией и сахарным диабетом, а также при сочетании со злокачественными новообразованиями.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов. Значимость полученных Михайловским А.М. результатов очевидна и заключается в выявлении причин более низких темпов снижения заболеваемости, распространенности и смертности от туберкулеза в регионе по сравнению с общероссийскими показателями.

Выявленные клинико-морфологические особенности туберкулеза при его сочетании с ВИЧ-инфекцией, с сахарным диабетом, при одновременном сочетании туберкулеза с ВИЧ-инфекцией и сахарным диабетом, а также при сочетании туберкулеза со злокачественными новообразованиями легли в основу научно-обоснованных рекомендаций по обследованию больных туберкулезом в условиях его патоморфоза.

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

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы. Результаты исследования могут использоваться в учреждениях противотуберкулезной службы, в том числе, оказывающих помощь пациентам с туберкулезом, сочетающимся с ВИЧ-инфекцией, при наличии у них сахарного диабета, злокачественных новообразований, для оптимизации тактики

их ведения. Результаты исследования могут быть положены в основные направления работы врачей фтизиатров, инфекционистов, онкологов, терапевтов, для совершенствования диагностики всех рассмотренных в диссертации патологий. Полученные автором данные могут использоваться в учебном процессе кафедр фтизиатрии, инфекционных болезней медицинских вузов в преподавании разделов «Патогенез и патоморфология туберкулеза», «Патоморфоз туберкулеза», «Туберкулез и сопутствующая патология», «ВИЧ-ассоциированный туберкулез».

Личный вклад автора заключается в планировании, организации и проведении исследования, формировании цели и задач, определении объема и методов исследований, проведении сбора и обработки теоретического и клинко-лабораторного материала, создании электронных баз данных, проведении статистической обработки, написании диссертации.

Основные положения диссертации изложены в 49 научных работах, в т.ч. 18 работ в журналах, которые включены в перечень ВАК РФ для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора наук. Материалы диссертации достаточно широко апробированы, в том числе на I, II, III, V конгрессах Национальной Ассоциации фтизиатров (г. Санкт-Петербург, 2012, 2013, 2014, 2016); межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 90-летию юбилею противотуберкулезной службы Свердловской области «Совершенствование организационных технологий, направленных на повышение результативности противотуберкулезной мероприятий» (Екатеринбург, 20-21 сентября 2013 г.); V научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы организации противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией» (Москва, 21-22 ноября 2013 г.); VII World asthma, allergy and COPD forum (New York, USA, April 26-29, 2014); юбилейной научно-практической конференции, посвященной 70-летию образования Новосибирского НИИ туберкулеза «Эффективное решение проблем туберкулеза: от научной идеи до медицинской практики» (Новосибирск, 2014); научно-практической конференции «Актуальные вопросы профилактики и лечения туберкулеза у детей и подростков» (Оренбург, 2014 г.); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Туберкулез и ВИЧ-инфекция – угроза двойной эпидемии. Актуальные вопросы профилактики,

диагностики и лечения» (Москва, 2014 г.); X Съезде фтизиатров России с международным участием «Актуальные вопросы противотуберкулезной помощи в Российской Федерации» (Воронеж, 2015 г.); зональном семинаре по раннему выявлению туберкулеза (Орск, 24 июня 2015 г.); VIII European conference “Innovations in technical and natural sciences” (Vienna, July 22, 2015); V и VI международной конференции по ВИЧ/СПИДу в Восточной Европе и Центральной Азии (Москва, 2016, 2018 г.); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Междисциплинарный подход в решении проблем туберкулеза» (Москва, 2017 г.).

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

В целом диссертация Михайловского А.М. оценивается положительно. При этом, в ходе работы над диссертацией к диссертанту появились вопросы, не умаляющие ценности проведенного исследования:

1. Учитываются ли в структуре впервые выявленного туберкулеза и среди лиц, состоящих на учете в противотуберкулезных учреждениях Оренбургской области, случаи сочетания его с сахарным диабетом, с онкопатологией? Эти данные не приводятся в диссертации, но они бы могли дополнить полученные выводы. 3. Были ли прижизненно выставлены включенным в исследование пациентам с ВИЧ-инфекцией два диагноза, туберкулеза и микобактериоза? Уточните характер бактериовыделения у этих больных. 4. Если в случае установленного при жизни диагноза ВИЧ-ассоциированного туберкулеза у умершего в последующем пациента врач патологоанатом заподозрит на основании описанных Вами морфологических проявлений микобактериоз, какова должна быть его тактика по подтверждению данного диагноза?

Заданные вопросы не умаляют ценности проведенного диссертационного исследования.

Заключение

Диссертационная работа Михайловского Алексея Модестовича на тему: «Патоморфоз туберкулеза при его сочетании с сахарным диабетом, ВИЧ-инфекцией и злокачественными новообразованиями в Оренбургской области», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия, является законченной научно-

