

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Морозовой Татьяны Ивановны, заведующей кафедрой фтизиатрии Федерального Государственного бюджетного образовательного учреждения Высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации» на диссертацию Михайловского Алексея Модестовича

**«ПАТОМОРФОЗ ТУБЕРКУЛЕЗА ПРИ СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ОРЕНБУРГСКОЙ ОБЛАСТИ»**, представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия (медицинские науки).

**Актуальность темы исследования.** Актуальность темы диссертационного исследования не вызывает сомнения, так как диссертация посвящена изучению эпидемиологических, клинических, патоморфологических особенностей течения туберкулеза (ТБ) у пациентов с коморбидной и мультиморбидной патологией (ТБ/ВИЧ, ТБ/сахарный диабет, ТБ/ВИЧ/сахарный диабет, ТБ/злокачественные новообразования) и направлена на разработку комплекса мероприятий, улучшающих оказание медицинской помощи этой наиболее тяжелой категории пациентов.

ТБ продолжает оставаться одним из наиболее распространенных и социально-значимых заболеваний во всем мире. В последние 10 лет в России достигнута стабилизация эпидемической ситуации по ТБ с тенденцией к ее улучшению в виде снижения всех основных эпидемиологических показателей (заболеваемость ТБ в России уменьшилась на 43,2%, заболеваемость детей – на 36,6%, распространенность на 42,4%, смертность на - 63,7%) [Нечаева О.Б., 2018]. Однако во фтизиатрии существует серьезная медико-биологическая и социальная проблема, связанная с распространением и неуклонным ростом сочетания ТБ/ВИЧ-инфекции, значительно ухудшающая прогноз по искоренению ТБ. Многочисленными научными исследованиями было доказано, что ТБ у ВИЧ-инфицированных пациентов отличается трудностями диагностики, более тяжелым течением, низкой эффективностью лечения, более частым развитием лекарственной

устойчивости возбудителя и высокой летальностью, особенно на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, когда он приобретает черты оппортунистической инфекции.

Не менее важным является и изучение проблемы сочетания ТБ и сахарного диабета, важность которой связана с непрекращающимся ростом нарушений углеводного обмена среди населения. Сахарный диабет входит в число заболеваний, составляющих группу риска по ТБ. ТБ и сахарный диабет представляют собой два взаимоотношающихся заболевания. У пациентов с сочетанием ТБ и сахарного диабета отмечается более тяжелое течение туберкулеза и, нередко, наблюдается декомпенсация сахарного диабета; имеется большое количество осложнений, значительно затрудняющих проведение адекватной противотуберкулезной терапии из-за многочисленного числа нежелательных реакций. Аналогичные тенденции в виде трудностей диагностики, тяжелого течения ТБ, недостаточной эффективности лечения и высокой летальности наблюдаются и при сочетании ТБ со злокачественными новообразованиями и требуют разработки дополнительных рекомендаций по улучшению качества оказания медицинской помощи этим пациентам. Решение всех этих проблем и нашло отражение в рецензируемом диссертационном исследовании.

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

Объективность и обоснованность научных положений и рекомендаций, сформулированных в диссертации определяется использованием правильных методических подходов к решению поставленных задач. Целью диссертационной работы Михайловского А.М. было совершенствование диагностики ТБ в условиях его патоморфоза на основе изучения особенностей эпидемиологии и клинико-морфологической картины у пациентов с коморбидной и мультиморбидной патологией (ТБ/ВИЧ, ТБ/сахарный диабет, ТБ/ВИЧ/сахарный диабет, ТБ/злокачественные новообразования) на конкретной территории Оренбургской области.



Поставленной цели соответствуют 7 задач, включающие оценку эпидемиологической ситуации в Оренбургской области за 25 летний период наблюдения, распространенность сопутствующей патологии в течение 10 последних лет, сравнительный анализ клинических и морфологических особенностей причин смерти пациентов с сочетанной патологией и разработку комплекса диагностических мероприятий, улучшающих своевременное распознавание туберкулеза. В результате решения поставленных задач автором сделано 9 выводов, отражающих основные результаты исследования. В качестве замечания следует отметить, что выводы очень обширные, отсутствует вывод по решению задачи 7 (разработка комплекса мероприятий, направленных на обследование больных с ТБ/ВИЧ-инфекцией, сахарным диабетом и злокачественными новообразованиями). Некоторые практические рекомендации общеизвестны и в них содержится мало конкретной информации, полученной в ходе проведенного диссертационного исследования.

Выборка содержит репрезентативное количество наблюдений – для оценки эпидемиологической ситуации проведен анализ документов официальной отчетности (формы 8, 33, 30) за 25 летний период, выполнено 858 патоморфологических исследований пациентов, умерших в противотуберкулезных учреждениях Оренбургской области с 2012 по 2016 годы, проведен ретроспективный анализ их клинической картины. В исследовании использованы современные морфологические, гистологические, гистохимические, бактериологические, иммуногистохимические, вирусологические и молекулярно-генетические исследования. Статистическая обработка данных проведена с применением компьютерных программ Excel и BIOSTAT. Используются параметрические и непараметрические методы статистического анализа (математический анализ с применением корреляционного и факторного анализа, корреляционный анализ Пирсона и др.). Замечаний по методологии исследования и методам статистической обработки результатов нет.

Таким образом, объем и современные методы исследования в полной степени достаточны для обоснования научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

### **Новизна, достоверность и ценность полученных результатов**

Диссертационное исследование Михайловского А.М. обладает научной новизной. Автором с применением многофакторного математического анализа выявлены дополнительные факторы, оказывающие отрицательное влияние на эпидемиологию туберкулеза в Оренбургской области, а именно наличие большого «бациллярного ядра», продолжающийся рост первичной и вторичной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным препаратам, особенно за счет штаммов МБТ с широкой лекарственной устойчивостью, высокий уровень заболеваемости ВИЧ-инфекцией, сахарным диабетом 1 и 2 типа, злокачественными новообразованиями. Проведен статистический расчет основных показателей (заболеваемости, распространенности, смертности) от сочетанной патологии ТБ/сахарный диабет и ТБ/злокачественные новообразования, ранее не проводившийся в области и в РФ.

Установлены новые и ранее неизученные клиничко-морфологические особенности в разных группах ТБ/ВИЧ, ТБ/ВИЧ/сахарный диабет и ТБ/злокачественные новообразования. Наиболее значимыми и менее исследованными на наш взгляд являлись морфологические особенности воспаления у больных с ТБ/ВИЧ/сахарный диабет (глава 4). У данной категории пациентов выявлялись нарушение проницаемости межальвеолярных перегородок, деструкции альвеоцитов, диффузное альвеолярное повреждение с развитием респираторного дистресс-синдрома взрослых, который в 75% случаев послужил у них основной причиной смерти. Важным является обнаружение у пациентов с ТБ/ВИЧ генерализованных форм микобактериозов, которые у 2,1% больных являлись причиной смерти. Безусловно заслуживает внимания анализ морфологической картины у пациентов с ТБ/злокачественными

новообразованиями в зависимости от первичной локализации опухолей в легком на фоне ТБ или наличия опухолей внелегочной локализации с метастазированием в легкие. Автором было 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 ТБ.

В качестве пожеланий необходимо отметить, что научная новизна не подтверждена патентами, полезными моделями, рационализаторскими предложениями, что позволяет рекомендовать устранить в будущем этот пробел.

Результаты диссертационного исследования Михайловского А.М. имеют высокую степень достоверности, что подтверждается полнотой и объемом клинико-лабораторных и морфологических исследований 858 больных туберкулезом с сочетанной патологией и статистическим анализом медицинской документации за 25 летний период наблюдения. Объем проведенных исследований достаточен для докторской диссертации. Диссертация построена по традиционному плану: изложена на 250 страницах текста компьютерного набора и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов, глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, списка литературы. Диссертация красочно иллюстрирована 57 таблицами и 42 цветными рисунками, представляющими собой графики статистических показателей и фотографии патоморфологических изменений, что является существенным подтверждением достоверности полученных результатов. Библиографический указатель содержит 363 источника (220 отечественных и 143 иностранных).

Материалы диссертации достаточно публиковались в открытой печати, докладывались более чем на 15 конференциях и съездах Международного и Всероссийского уровня. По теме диссертации опубликовано 49 научных



работ, в том числе 18 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ.

### **Значимость результатов для развития соответствующей отрасли науки**

Проведенный автором анализ эпидемиологической ситуации в Оренбургской области за многолетний период наблюдения позволил выявить дополнительные факторы, оказывающие отрицательное влияние на основные эпидемиологические показатели (заболеваемость, распространенность, смертность от ТБ в области) и на основании их учета разработать комплекс целенаправленных мероприятий, способствующих ее улучшению. Среди сопутствующей патологии были выделены наиболее значимые заболевания, сочетание ТБ с которыми является особенно неблагоприятным (ТБ/ВИЧ, ТБ/ВИЧ/сахарный диабет, ТБ/злокачественные новообразования). В Оренбургской области за последние 10 лет рост распространенности ВИЧ-инфекции составил 31,4%, сахарного диабета – 28%, злокачественных новообразований - 23%.

Выявленные клинико-морфологические особенности ТБ при его сочетании с ВИЧ-инфекцией и одновременно с сахарным диабетом позволили научно обосновать необходимость создания в противотуберкулезных учреждениях, где проводится лечение вышеуказанных пациентов, реанимационных отделений и палат интенсивной терапии, так как у данной категории больных возникают глубокие структурно-функциональные изменения респираторного отдела и угроза развития острого респираторного дистресс-синдрома. Учитывая значительное влияние сахарного диабета и злокачественных новообразований на эпидемиологию, особенности течения и лечения ТБ автором предложено внести в регистр по заболеваемости ТБ статистический учет этих патологий отдельной строкой. Важным для практического здравоохранения является морфологическое подтверждение обнаружения большего числа злокачественных новообразований в легких у пациентов с

грубым фиброзом в легочной ткани, возникшим после перенесенных и ранее излеченных хронических форм ТБ, что нацеливает врачей фтизиатров и обще-лечебной сети на своевременное распознавание злокачественных опухолей и позволяет рекомендовать консультацию онколога.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Представляется целесообразным использование полученных данных в практической деятельности районных, областных, краевых, республиканских противотуберкулезных учреждений с целью совершенствования качества оказания помощи больным с сочетанной патологией ТБ/ВИЧ, ТБ/сахарный диабет, ТБ/злокачественные новообразования. Основные положения диссертации внедрены в практическую работу ГБУЗ «Оренбургский областной клинический противотуберкулезный диспансер», ГБУЗ «Оренбургский городской клинический противотуберкулезный диспансер» и в учебный процесс кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Дополнительно необходимо отметить, что полученные результаты диссертации могут быть использованы в учебном процессе не только в рамках преподавания фтизиатрии и пульмонологии, но и смежных специальностей, а именно терапии, эндокринологии, общей врачебной практики, инфекционных заболеваний, онкологии, патологической анатомии и даже гистологии, как на студенческих кафедрах, так и на кафедрах постдипломного образования.

### **Личный вклад автора**

Автор лично принимал участие в разработке методических подходов по выполнению диссертации, им определены тема, цель и задачи исследования, разработан дизайн работы, проведен анализ литературы, сбор и обработка теоретического, клиничко-лабораторного и патоморфологического материала, обобщение результатов, научное обоснование выводов и написание автореферата, диссертации, публикации.



## Заключение

Диссертационная работа Михайловского А.М. 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 завершенной научной квалификационной работой, в которой в результате выполненных автором исследований содержится решение важной научно-практической проблемы – совершенствования 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.

По актуальности, научной новизне, практической значимости, объему клинических исследований, научно-методическому уровню, структуре и объему диссертация Михайловского А.М. соответствует п. 9, 10 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия.

**Официальный оппонент:**

*Морозова Т.И.*

Заведующая кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России», д.м.н., профессор;  
Почетный работник высшего профессионального образования РФ,  
Заслуженный врач РФ

410012 г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112, телефон: (8452) 27-33-70,  
e-mail: [meduniv@sgmu.ru](mailto:meduniv@sgmu.ru) / Морозова Татьяна Ивановна

Подпись официального оппонента доктора медицинских наук,  
профессора Морозовой Т.И. заверяю.

