

ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора
Терпигорева Станислава Анатольевича на диссертационное
исследование Саргсян Анны Петросовны на тему «Особенности
проявления микобактериоза у больных с хроническими заболеваниями
легких», представленную на соискание учёной степени кандидата
медицинских наук по специальности 3.1.29. Пульмонология.**

Актуальность темы диссертационной работы.

Диссертационное исследование Анны Петросовны посвящено актуальной для пульмонологической практики проблеме, а именно оценке особенностей проявления нетуберкулезного микобактериоза у больных с хроническими заболеваниями органов дыхания за счет определения клинико-морфологических изменений, вызываемых различными видами нетуберкулезных микобактерий.

Известно, что в настоящее время описано более 200 видов нетуберкулезных микобактерий, из которых около 60 штаммов способны вызвать заболевания у человека. Установлено, что пациенты с хроническим бронхитом, хронической обструктивной болезнью легких, бронхоэктазиями и туберкулезом особенно подвержены к развитию микобактериоза. По данным многих исследователей отмечена предрасположенность к микобактериозам у лиц с общим и/или местным иммунодефицитом. Клинические проявления нетуберкулезного микобактериоза, по данным ряда авторов, неспецифичны и имеют сходство с другими хроническими заболеваниями органов дыхания, на фоне которых часто их и выявляют. Рентгенологическая картина нетуберкулезного микобактериоза отличается большой вариабельностью проявлений от малых очаговых до обширных полостных изменений в легочной ткани, что существенно затрудняет дифференциальную диагностику данного заболевания, а имеющиеся на сегодняшний день

сведения о морфологических исследованиях нетуберкулезного микобактериоза малочисленны и противоречивы.

Таким образом, изучение данных вопросов представляет большой научный интерес и делает актуальным и крайне своевременным диссертационное исследование Саргсян Анны Петросовны. Целью исследования явилась оценка особенностей проявления нетуберкулезного микобактериоза у больных с хроническими заболеваниями органов дыхания за счет определения клинико-морфологических изменений, вызываемых различными видами нетуберкулезных микобактерий. Автором были сформулированы 6 задач, которые раскрыты в разделах диссертации. Решение данных задач вносит реальный вклад для оптимизации диагностики нетуберкулезного микобактериоза у пациентов с хроническими заболеваниями легких.

Достоверность и степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций сформулированных в диссертации.

Обоснованность и объективность научных положений и рекомендаций, сформулированных в диссертационном исследовании, определяется использованием современных методологических подходов к решению поставленных задач.

Диссертация Саргсян Анны Петросовны основана на репрезентативном клиническом материале исследования - 127 больных с установленным диагнозом микобактериоза легких, находившихся на лечении в ФГБНУ «ЦНИИТ». Все полученные данные автором систематизированы, проанализированы и представлены в виде таблиц, рисунков и клинических примеров. Объем клинических наблюдений, и полнота проведенных исследований являются достаточными для получения достоверных и значимых результатов. Положения, выносимые на защиту корректны, убедительны и являются логичным следствием научной работы. Полученные

автором выводы полностью в полном объеме соответствуют поставленным задачам и полностью обоснованы. Практические рекомендации являются результатом анализа клинического материала и имеют непосредственное клиническое значение для диагностики нетуберкулезного микобактериоза у пациентов с различными хроническими заболеваниями легких.

Достоверность и ценности полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Выполненная статистическая обработка материала с использованием методов описательной и доказательной статистики позволяет считать полученные результаты данного научного исследования достоверными.

Результатом исследования стало решение задач повышения качества диагностики и дифференциальной диагностики у пациентов с нетуберкулезным микобактериозом при различных хронических заболеваниях легких (хронический бронхит, ХОБЛ, бронхоэктатическая болезнь, туберкулез органов дыхания).

Значимость для медицинской науки и практики полученных автором результатов.

Разработаны научно-обоснованные практические рекомендации по совершенствованию клинико-морфологической диагностики нетуберкулезного микобактериоза у больных с хроническими заболеваниями легких.

Результаты исследования внедрены в практику терапевтических отделений отдела дифференциальной диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «ЦНИИТ», также включены в цикл лекций отделения телемедицины и организации последипломного обучения ФГБНУ «ЦНИИТ».

Оценка содержания диссертации.

Диссертация Саргсян А.П. построена по классическому типу и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, трех глав, отражающих результаты собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Материал изложен на 181 странице машинописного текста. Диссертация иллюстрирована 112 рисунками, 36 таблицами и 3 клиническими примерами.

Во введении указана актуальность темы, приведены сведения, позволяющие определить цель исследования, сформулированы задачи исследования, необходимые для ее достижения. Введение содержит положения, выносимые на защиту, в нем указаны научная новизна и практическая значимость диссертационной работы.

Литературный обзор написан последовательно с использованием 172 источников, из них 49 отечественных и 123 зарубежных. В литературном обзоре содержится информация об этиологии, иммунопатогенезе, клинических, микробиологических, рентгенологических, морфологических характеристиках нетуберкулезного микобактериоза. Проанализированы литературные источники, содержащие сведения о наличии микобактериоза при различных хронических заболеваниях легких. При чтении главы становится очевидно, что автор обладает глубокими и обширными знаниями по избранной тематике.

Во второй главе автором представлена подробная характеристика исследуемых групп больных и описание использованных в диссертации современных методов исследования. Также проведен анализ возрастно-половой структуры. В главе изложены методы статистического анализа, которые были применены для получения результатов исследования. Замечаний по методологии и статистической обработке нет.

В третьей главе собственных исследований рассматриваются клинические, лабораторные и функциональные проявления микобактериоза, вызванного медленнорастущими нетуберкулезными микобактериями у больных с хроническими заболеваниями легких - такими как хронический бронхит, ХОБЛ, бронхоэктатическая болезнь, туберкулез органов дыхания. Основную группу составили 96 пациентов с нетуберкулезным микобактериозом в сочетании с хроническими заболеваниями легких, в контрольную группу вошли 97 больных с соответствующими хроническими заболеваниями легких без микобактериоза. При сравнении полученных данных исследования всех групп было выявлено, что микобактериоз сопровождал длительно текущие хронические неспецифические заболевания легких и не зависел от сроков течения туберкулезного процесса. Выявлено, что микобактериоз, вызванный медленнорастущими видами нетуберкулезных микобактерий (НТМБ) не усиливал интоксикацию у пациентов с хроническими заболеваниями легких, а приводил к возникновению и/или прогрессированию одышки и нарушению функциональных показателей ОФВ₁, МОС75-25 по данным спирометрии. Глава иллюстрирована клиническим примером.

В четвертой главе собственных исследований автором изучены особенности рентгенологической и морфологической картины микобактериоза, вызванного медленнорастущими НТМБ. В результате изучения рентгенологической картины нетуберкулезного микобактериоза в 81,2% случаев отмечалось диффузное поражение обоих легких. В 78,1% случаев регистрировались полиморфные очаговые изменения с периброхиальным, перибронхиолярным, цетрилобулярным и субплевральным распределением которые местами образовывали небольшие конгломераты. В 75% случаев наблюдались изменения бронхов, визуализировались бронхоэктазы и бронхиолоэктазы. Симптом «дерево в почках» чаще регистрировался при *M. xenopi* и *M. kansasii*. Инфильтративные

изменения по типу «матового стекла» визуализировались в 55,2% случаев, локализовались перибронхиально, перибронхиолярно, перифокально и были более характерны для *M. avium* и *M. intracellulare*. В 54,1% случаев были выявлены фиброзные изменения с явлениями пневмосклероза и уменьшением объема долей легких которые наблюдались при НТМ, вызванном *M. avium* и *M. intracellulare*. Полостные изменения регистрировались в 30,2% случаев, которые чаще определялись субплеврально и были бронхогенного генеза и наблюдались при *M. avium* и *M. kansasii*.

Для изучения морфологической картины был использован операционный материал пациентов с туберкулемами в сочетании с микобактериозом. Для различных штаммов медленно растущих НТМБ было характерно формирование обширных лимфоидных инфильтратов с гистиоцитарно-макрофагальными гранулемами без некроза с признаками фибриллогенеза и диффузного фиброзирования. Преимущественными зонами поражения для внутриклеточных *M. avium* и *M. intracellulare* являлись перифокальная и периваскулярная паренхима, тогда как для внеклеточных *M. xenopi* и *M. kansasii* – перибронхиолярная. Внутриклеточные формы медленно растущих НТМБ вызывали более распространенные фиброзные изменения, чем внеклеточные. Характерно, что ни в одном из рассмотренных случаев нетуберкулезного микобактериоза очагов казеозного некроза, как это наблюдается при активном туберкулезе, выявлено не было. Единственным видом некроза, отмеченным при *M. avium* являлся фибриноидный, связанным с нарушением трофики тканевых структур легочной ткани из-за обширного фиброза и микроциркуляторной недостаточности в этой зоне. Глава иллюстрирована клиническим примером.

В пятой главе собственных исследований изучены клинические, функциональные, лабораторные и рентген-морфологические особенности микобактериоза, вызванного быстрорастущими видами НТМБ у 11

пациентов. В данной группе нетуберкулезный микобактериоз проявлялся выраженными симптомами интоксикации в виде повышения температуры тела (45,4% случаев) и наличия слабости (45,4% случаев), что согласовалось с повышением уровня лабораторных маркеров воспаления: у 54,5% пациентов отмечалась ускоренная СОЭ с максимальным значением до 127мм/ч., в 45,4% случаев отмечено повышение концентрации СРБ в крови до 62мг/л. Респираторная симптоматика характеризовалась усилением кашлевого синдрома у всех пациентов и в меньшей степени (27,2% случаев) усилением одышки. В результате изучения спирометрических данных было выявлено нарушение бронхиальной проходимости по показателям МОС 75 и МОС 50. При изучении рентген-морфологической картины определялись бронхиолоэктазы, симптомы бронхиолита, перибронхиолярной инфильтрации. При микобактериозе, вызванным *M. fortuitum* было характерно поражение бронхов и терминальных бронхиол с выраженным утолщением их стенок. При морфологическом исследовании, выявлялась обильная инфильтрация слизистого и подслизистого слоев терминальных бронхиол клеточными элементами воспаления. При микобактериозе, вызванным *M. abscessus* также было характерно поражение терминальных воздухоносных путей, однако их особенностью являлось поражение перибронхиальной легочной ткани по типу инфильтративных изменений с формированием очагов в центрилобулярных зонах легкого. При *M. abscessus* воспалительный процесс из стенки бронха мог распространяться на окружающую легочную паренхиму, в виде небольших очаговых скоплений клеточных элементов воспаления с некрозом и без него. Фиброзные изменения различной степени выраженности при данных штаммах чаще всего определялись в субплевральной зоне. Глава иллюстрирована клиническим примером.

В заключении приведены наиболее важные результаты диссертационного исследования. Выводы и практические рекомендации убедительны, являются логическим следствием научной работы и полностью соответствуют поставленным задачам.

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, из них 2 статьи в журналах, рекомендованных ВАК. Результаты исследования доложены на различных Всероссийских и международных конференциях.

Диссертационная работа, выполненная Саргсян А.П., является самостоятельным оригинальным исследованием, представляющим теоретический, клинический и практический интерес.

Объем материала, подвергнутого анализу, методический уровень исследования соответствуют поставленным цели и задачам, а полученные выводы достаточно аргументированы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Саргсян Анна Петросовны на тему: «Особенности проявления микобактериоза у больных с хроническими заболеваниями легких» на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.29. Пульмонология, является законченным научно-квалификационным трудом, в котором содержится решение научной задачи - оценить особенности проявления нетуберкулезного микобактериоза у больных с хроническими заболеваниями легких за счет определения клинико-морфологических изменений, вызываемых различными видами НТМБ, что полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842) в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335, предъявляемым ВАК к диссертациям на соискание ученой

