

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента Челноковой Ольги Германовны на диссертационное исследование Чащиной Маргариты Викторовны на тему: «Туберкулез и микобактериоз легких: дифференциальная диагностика и возможности хирургического лечения», представленное к официальной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.9. Хирургия и 3.1.26. Фтизиатрия

Актуальность темы исследования

В настоящее время наблюдается снижение числа заболевших туберкулезом с одновременным ростом числа заболевших микобактериозом. Значимую роль в этом играет улучшение диагностики с идентификацией возбудителя, в том числе молекулярно - генетическими методами. Необходимо отметить, что в связи с более ранней диагностикой легочных процессов растет число пациентов с диагнозом туберкулеза легких, у которых не удается выделить возбудителя. Вероятно, среди данной категории больных и наблюдается гиподиагностика микобактериоза. Ситуация с микобактериозами усугубляется в связи с ростом ВИЧ-инфицированных пациентов и пациентов с лекарственно – индуцированным и другими вторичными иммунодефицитами. Дифференциальная диагностика туберкулеза и микобактериоза легких является актуальной и сложной проблемой. Проведение эмпирических курсов противотуберкулезной терапии без этиологической верификации возбудителя зачастую малоэффективно и приводит к наращиванию лекарственной устойчивости. В связи с вышесказанным возникает острая необходимость в идентификации возбудителя, получить которого возможно при использовании инвазивных хирургических методов с последующим применением комплекса микробиологического и молекулярно-генетического исследования, на основании полученных данных провести точную и быструю дифференциальную диагностику туберкулеза и микобактериоза легких, избежав ошибок в тактике лечения пациентов.

В условиях природной лекарственной устойчивости нетуберкулезных микобактерий к многим лекарственным препаратам, не всегда удовлетворительной переносимости назначенных схем лечения и сохраняющихся на этом фоне бактериовыделения, деструктивных изменений легочной паренхимы, возникает необходимость применения хирургического лечения не только у пациентов с микобактериозом легких, но и при сочетании «туберкулез – микобактериоз» легких. Недостаточная изученность хирургической концепции лечения микобактериоза легких и сочетания «туберкулез-микобактериоз» легких, скудная освещенность её эффективности, непосредственных и отдаленных результатов, требуют более глубокого анализа, как в теоретическом, так и практическом плане.

Именно проблеме совершенствования подходов к дифференциальной диагностике туберкулеза и микобактериоза легких, тактике хирургического лечения при сочетании «туберкулез - микобактериоз легких» и микобактериозе

легких и посвящена представленная диссертационная работа Чащиной М.В., что свидетельствует об актуальности темы исследования как для фтизиатрии, так и для хирургии.

Научная новизна исследования

Новизна данного исследования также не вызывает сомнений, так как в ходе его получены неизвестные ранее данные по сравнению эффективности микробиологических и молекулярно-генетических методов исследования образцов легочной ткани при диагностике микобактериоза легких, сравнения морфологических элементов при туберкулезе, микобактериозе легких и сочетанном поражении «туберкулез - микобактериоз», сравнительных результатов эффективности хирургического лечения, факторов риска осложненного течения послеоперационного периода в исследуемых группах. Представляемая к защите диссертационная работа является первым в отечественной практике исследованием, в рамках которого проведен многофакторный анализ бронхоплевральных осложнений у пациентов с микобактериозом легких и сочетанием «туберкулез-микобактериоз легких» с построением прогностической математической модели. Каждое научное положение, выносимое на защиту, имеет абсолютную научную новизну.

Достоверность исследования

Исследование Чащиной М.В. выполнено на репрезентативном материале, включающем 145 пациентов с микобактериозом легких и сочетанием «туберкулез – микобактериоз легких». Пациенты разделены на три группы в соответствии с поставленными задачами: группа 1 (n=44) – пациенты диагностической группы (исходный диагноз - код А 16.0 по МКБ – 10, диагноз «микобактериоз легких» установлен после исследования операционного материала); группа 2 (n=64) – диагноз «микобактериоз легких» установлен до операции; группа 3 (n=37) – пациенты с сочетанием «туберкулез-микобактериоз легких», перенесшие хирургическое лечение. Всем пациентам, включенным в исследование, была проведена лечебно-диагностическая или лечебная резекция легкого. Все клинические, лабораторные, функциональные, рентгенологические, эндоскопические, микробиологические, молекулярно-генетические и морфологические данные систематизированы и представлены в виде таблиц, диаграмм и рисунков. В работе использованы современные методики сбора и обработки исходной информации с использованием пакета прикладных компьютерных программ GraphPad Prism 9.5.1, SigmaPlot 12.5. Диссертация построена логично. Все это позволило получить достоверные результаты исследования, сформулировать выводы и научные положения.

Личный вклад Чащиной М.В. в выполнении работы от выбора темы, разработки дизайна исследования, курации пациентов, сбора и обработки материала до личного написания диссертации, автореферата и статей не вызывает сомнений.

Научные положения диссертации соответствуют шифрам специальностей 3.1.9. Хирургия и 3.1.26. Фтизиатрия. Первое и третье научные положения относятся к фтизиатрии. Четвертое, пятое, шестое и седьмое научные положения больше относятся к хирургии микобактериозов, в

том числе в сочетании с туберкулезом. Второе положение относится к двум вышеуказанным специальностям.

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

В представленной работе использованы современные методологические подходы к проведению исследования. Автором ясно сформулированы цели и задачи исследования, в соответствии с которыми построен дизайн исследования, который относится к ретроспективно-проспективному когортному закрытому типу исследования. Особо стоит отметить, что автором был предварительно рассчитан объем выборки пациентов, необходимый для достижения адекватной доказательной силы исследования, что обеспечило высокий уровень достоверности полученных в ходе исследования результатов. Объектом исследования явились 145 пациентов с микобактериозом легких и сочетанием «туберкулез – микобактериоз легких», проходивших лечение в период с 2016 по 2023 годы, удовлетворяющих критериям включения в исследования. Все пациенты разделены на три группы и им проведена лечебно-диагностическая или лечебная резекция легкого. Результаты исследования подвергнуты статистической обработке. В диссертационной работе автором четко сформулированы и последовательно решены цель и задачи данного исследования. Представленные в работе научные положения и результаты обоснованы, основываются на современных клинических, лучевых, инструментальных, морфологических, молекулярно-генетических и микробиологических методах исследования. Полученные выводы полностью обоснованы и соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации логически вытекают из результатов работы и также достаточно обоснованы. Клинические примеры, представленные в диссертации, подтверждают полученные выводы и научные положения.

Результаты исследования доложены и обсуждены на 2 международных конгрессах и 7 национальных конгрессах и конференциях с международным участием. По теме исследования автором опубликовано 10 научных работ, в том числе 5 статей в журналах, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Значимость результатов исследования для медицинской науки и практики

В ходе выполненного автором исследования сформулирован ряд значимых в научном плане выводов и положений относительно применения хирургических методов в дифференциальной диагностике туберкулеза и микобактериоза легких, подходов к хирургическому лечению микобактериоза и сочетания «туберкулез-микобактериоз легких». Так, получена высокая диагностическая эффективность молекулярно-генетического метода исследования образцов операционного материала, особенно в сочетании с люминесцентной микроскопией, что может служить достоверным критерием установления диагноза «микобактериоз легких». Данное научное положение имеет значимость для фтизиатрии в разделе дифференциальная диагностика. Определено, что проведение диагностических ВАТС атипичных резекций

легкого для дифференциальной диагностики «туберкулез-микобактериоз» сопряжено с высоким профилем безопасности, что имеет научно-практическую ценность как для хирургии, так и для фтизиатрии. Дана сравнительная характеристика проведенного медикаментозного лечения в исследуемых группах, которая сопоставлена с результатами хирургического лечения, по поводу чего сделаны соответствующие выводы. Практически ценным для хирургии являются установленные факторы - предикторы послеоперационных осложнений у пациентов с микобактериозом легких и сочетанием «туберкулез-микобактериоз»: эндобронхиальная патология по данным бронхоскопии, комбинированная резекция легкого, курение по данным анамнеза, наличие спаечного процесса в плевральной полости. Автором даются четкие, структурированные, обоснованные и логичные рекомендации относительно хирургической тактики при лечении и диагностике микобактериоза легких и сочетанного поражения («туберкулез - микобактериоз»). Установленные предикторы бронхоплевральных осложнений помогут торакальному хирургу заранее сформировать грамотную тактику хирургического лечения, учитывая характер эндоскопической картины, анамнестических данных и объем планируемого вмешательства. Несомненно, сформулированные автором практические рекомендации будут весьма полезны фтизиатрам и хирургам.

Оценка содержания и оформления диссертации

Диссертация представлена в академичном стиле, обладает внутренним единством изложения, написана хорошим научным языком. Работа изложена на 210 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, 3 клинических наблюдений, списка сокращений и условных обозначений, использованной литературы, содержащего 77 отечественных и 161 зарубежных источников; иллюстрирована 45 рисунками и 40 таблицами.

Введение содержит цель, задачи исследования и положения, выносимые на защиту, отражает актуальность исследования, научную новизну, значимость исследования для науки и практики. Введение содержит информацию о личном вкладе автора, о научных публикациях по теме исследования.

В первой главе с использованием 238 литературных источников подробно описаны новейшие эпидемиологические сведения о распространенности и заболеваемости туберкулезом и микобактериозом легких, методы диагностики и лечения микобактериоза легких и сочетания «туберкулез - микобактериоз», открытые вопросы как консервативного, так и адьювантного хирургического лечения приведенных нозологий. Глава подчеркивает актуальность цели и задач диссертационного исследования и дает полное представление о научных публикациях по теме исследования в настоящий момент.

Вторая глава посвящена материалам и методам исследования. Раскрыты дизайн и его структура. Представлена популяционная когорта, критерии включения в каждую из групп исследования. Также дана подробная характеристика используемых клинических, инструментальных,

микробиологических, молекулярно-генетических, морфологических методов исследования, подробно описана техника хирургических вмешательств и использованного при этом инструментария.

В третьей главе подробно рассмотрены клинические, рентгенологические и инструментальные характеристики пациентов группы 1. Установлено, что в структуре клинических форм туберкулеза органов дыхания у пациентов без этиологической и морфологической верификации диагноза, которым после операции был установлен «микобактериоз легких», преобладали «туберкулемы» – 40,9% случаев и «инфильтративный туберкулез легких» – 25,0% случаев. Другие клинические формы туберкулеза органов дыхания имели место в единичных случаях: «очаговый туберкулез» – 13,6%, «диссеминированный туберкулез» – 6,9%, «кавернозный туберкулез» – 4,5%, «осумкованная эмпиема плевры» – 2,3%, «фиброзно-кавернозный туберкулез легких» – 2,3%. Представлена структура хирургических вмешательств, проведенных у пациентов с исходным диагнозом «туберкулез без микробиологической и морфологической верификации» и микобактериозом легких, установленным после операции. Показана лечебно-диагностическая ценность атипичных резекций, проводимых с низким риском осложнений. Определена диагностическая эффективность молекулярно-генетических и микробиологических методов исследования образцов легочной ткани. Рассмотрены морфологические особенности при различном микобактериальном генезе поражения легкого.

В четвертой главе проведен сравнительный анализ клинических, лабораторных, микробиологических, инструментальных, рентгенологических характеристик пациентов групп 2 и 3. В сравнительном аспекте представлена структура операций, интраоперационные характеристики и проведенное в предоперационном периоде консервативное лечение. Результаты патогистологического исследования операционного материала показали, что у пациентов при сочетании «туберкулез – микобактериоз легких» превалировала высокая степень активности специфического воспаления, в то время как низкая степень активности специфического воспаления отмечалась значительно реже, чем в образцах пациентов с туберкулезом легких (контрольная группа) – 15% против 70,0% ($p = 0,002$). Для туберкулеза легких (контрольная группа), сочетания «туберкулез – микобактериоз легких» и микобактериоза легких была одинаково характерна высокая частота выявления некротических гранулем – 90,0%, 95,0%, 85,0% ($p > 0,05$), эпителиоидно-клеточных и гистиоцитарных гранулем с гигантскими многоядерными клетками – 60,0%, 70,0%, 60,0% ($p > 0,05$). Получены также результаты, свидетельствующие о том, что для пациентов с микобактериозом легких (верифицирован до операции) и сочетанием «туберкулез – микобактериоз легких» было характерным наличие: респираторных жалоб – в 56,3% и 68,2% соответственно ($p > 0,05$); лейкоцитоза – в 9,4% и 21,6% ($p > 0,05$), ускорения СОЭ – в 32,8% и 37,8% ($p > 0,05$); бронхообструктивных вентиляционных нарушений – в 65,6% и 54,0% ($p > 0,05$), смешанных вентиляционных нарушений – в 10,9% и 16,2% ($p > 0,05$), патологии трахеобронхиального

дерева по данным ВБС – в 75,6% и 68,4% ($p > 0,05$) без статистически значимых различий.

Пятая глава содержит оценку эффективности хирургического лечения микобактериоза легких и сочетания «туберкулез-микобактериоз» в раннем, позднем и отдаленном послеоперационном периоде, глубокий анализ видов послеоперационных осложнений, их связи с дефектами проведенной медикаментозной терапией в группах. Приведены статистически установленные факторы риска осложнений послеоперационного периода, на основании которых построена прогностическая модель с использованием логистической регрессии.

В заключении диссертационной работы проводится обобщение полученных в ходе ее выполнения данных, а также сопоставление результатов с современными литературными источниками. Выводы убедительны, полностью соответствуют сформулированным задачам. Практические рекомендации вытекают из результатов работы, актуальны, обоснованы и убедительны, могут быть применены в клинической практике фтизиатров, торакальных хирургов, пульмонологов, а также в учебном процессе. Завершается диссертация списком использованных сокращений и перечнем использованной литературы.

По теме исследования, изучаемым проблемам и явлениям, примененным методам диссертация соответствует паспорту и следующим областям исследования по научной специальности 3.1.9. Хирургия (медицинские науки) и направлениям исследования: пунктам 1; а также научной специальности 3.1.26. Фтизиатрия (медицинские науки): пунктам – 1, 2, 4, 14.

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям и выводам диссертации.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Чащиной М.В. способных повлиять на общую положительную оценку работы, не возникло. Вопросов к автору не появилось. Диссертационное исследование Чащиной М.В. оценивается положительно.

Необходимо отметить уникальность представленного научного исследования, в котором доказана необходимость верификации легочного процесса не только гистологически, но и по идентификации вида возбудителя. Хирургическая тактика при этом является единственным возможным вариантом диагностики. Автором доказана необходимость выбора в пользу оперативных методов диагностики и научно обоснована возможность снижения риска осложнений при их прогнозировании. Автором показана значимая роль микобактериозов в современной клинической практике у пациентов без ВИЧ – инфекции, что определяет дальнейшие перспективы научного исследования в данном направлении.

Заключение

Диссертационное исследование Чащиной Маргариты Викторовны на тему: «Туберкулез и микобактериоз легких: дифференциальная диагностика и возможности хирургического лечения», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.9. Хирургия и

3.1.26. Фтизиатрия, является законченной научно - квалификационной работой, в ходе выполнения которой решена актуальная научная задача – совершенствование дифференциальной диагностики туберкулеза и микобактериоза легких с применением хирургических методов, тактики хирургического лечения пациентов с сочетанием «туберкулез-микобактериоз легких» и микобактериозом легких путем применения комплексного подхода, что представляет высокую значимость для теоретической и практической медицины, в частности, торакальной хирургии и фтизиатрии.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости представленная работа соответствует пунктам 9-14 Положения "О порядке присуждения ученых степеней", утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г №842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Чащина Маргарита Викторовна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.9. Хирургия (медицинские науки) и 3.1.26. Фтизиатрия (медицинские науки).

Заведующий кафедрой фтизиатрии
ФГБОУ ВО «Ярославский государственный
медицинский университет» МЗ РФ,
доктор медицинских наук
(14.01.16. Фтизиатрия
(медицинские науки)),
доцент

06.11.2025г

Челнокова Ольга Германовна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 150000, Ярославская область, г. Ярославль, ул. Революционная, 5, тел. +7(930)100-0107 , +7(485)272-9142 , +7(910)973-0445 , +7(485)230-5641; E-mail: rector@ysmu.ru , ysmupriem@mail.ru ; web-сайт: <https://ysmu.ru/>

Кафедра фтизиатрии: г. Ярославль, ул. Павлова, 2а (Ярославская областная клиническая туберкулезная больница), тел. +7(4852)48-41-38; E-mail: kafedraftiziatrii@mail.ru

Подпись доктора медицинских наук, доцента Челноковой Ольги Германовны удостоверяю:

Ученый секретарь совета

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный
медицинский университет» МЗ РФ

доктор медицинских наук,
профессор



Мельникова Ирина Михайловна

06 НОЯ 2025