

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Челноковой Ольги Германовны на диссертационную работу Гордеевой Ольги Михайловны на тему «Современная диагностика туберкулеза органов дыхания у больных хронической болезнью почек в терминальной стадии», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14. 01.16 Фтизиатрия

Актуальность темы.

Развитие медицины приводит к появлению и увеличению определенных категорий больных, нуждающихся в постоянном поддерживающем лечении, которое приводит к длительному угнетению иммунитета, связанного с повышенным риском развития туберкулеза. Одной из таких категорий больных становятся больные с хронической болезнью почек, находящиеся на заместительной терапии (гемодиализ и трансплантация почек). По данным российской и зарубежной научной литературы, по нашим наблюдениям, заболеваемость туберкулезом у больных на диализе и при трансплантации разных органов, в том числе почек, превышает заболеваемость в основной популяции во много раз. Развитие туберкулеза и его течение имеет значительные отличия от классической картины заболевания, а тяжелое состояние больных по основной патологии и длительный иммунодефицит затрудняют и снижают диагностическую ценность имеющихся в арсенале фтизиатров методов диагностики, в том числе иммунологических методов, как наименее инвазивных. В доступной литературе не встречаются достаточно научно обоснованная информация об особенностях клиники и эффективной диагностики туберкулеза у больных с хронической болезнью почек в терминальной стадии, находящихся на диализе и после трансплантации почек.

Таким образом, тема диссертационного исследования чрезвычайно актуальна. Цель исследования сформулирована в соответствии с темой -

совершенствование диагностики и дифференциальной диагностики туберкулеза органов дыхания у больных хронической болезнью почек в терминальной стадии за счет применения комплекса современных диагностических методов.

Научная новизна исследования не вызывает сомнений. Впервые на достаточном количестве наблюдений, обеспечивающих статистическую достоверность исследована частота встречаемости туберкулеза при патологии в легких, изучена клиническая картина туберкулеза, выделены диагностически значимые признаки туберкулеза, определена информативность иммунологических методов диагностики туберкулеза у крайне сложной категории больных хронической болезнью почек в терминальной стадии, в том числе находящихся на гемодиализе и после трансплантации почек.

Автором впервые установлено, что среди больных с терминальной стадией хронической болезни почек с впервые выявленными изменениями в легких и/или ВГЛУ и/или интоксикационном синдроме неясного генеза превалирует туберкулез органов дыхания – 61,3% наблюдений (локальные формы туберкулеза – 40% и остаточные посттуберкулезные изменения – 21,3%), реже пневмония – 37,5%. Среди клинических форм туберкулеза преобладают инфильтративная – 34,4% и очаговая - 34,4% наблюдений.

В исследовании впервые установлено, что у больных хронической болезнью почек применение комплексного микробиологического исследования (люминесцентная микроскопия, ПЦР в режиме реального времени и посев на жидкую питательную среду в системе ВАСТЕС MGIT 960) диагностического материала (мокрота, бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), операционный материал) позволяет этиологически верифицировать туберкулез органов дыхания в 75% наблюдений.

Впервые автором показано, что у 65% больных хронической болезнью почек в случае заболевания туберкулезом были выявлены штаммы *M. tuberculosis* с лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным

препаратам. Данный факт указывает на высокую подверженность данных больных экзогенной суперинфекции.

Впервые в работе изучена чувствительность и специфичность иммунологических тестов на туберкулез у исследуемой категории больных и предложена диагностическая тактика применения 4-х иммунологических тестов: пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л, пробы с АТР, T-SPOT.TB, QuantiFERON®TB Gold In-Tube. Установлена высокая чувствительность (71,4%) и специфичность (100%) теста QuantiFERON®TB Gold In-Tube.

В результате исследования сложился научно-обоснованный алгоритм диагностики туберкулеза у больных с терминальной стадией хронической болезни почек, применение которого повышает эффективность этиологической и морфологической верификации туберкулеза до 78,1% наблюдений.

Достоверность исследования также не вызывает сомнений. Диссертационное исследование включало проспективное наблюдение 80 больных с достаточно редкой патологией – хронической болезнью почек в терминальной стадии с изменениями в легких или внутригрудных лимфатических узлах и клиникой длительной интоксикации. Больные наблюдались автором согласно разработанному алгоритму до верификации диагноза, что делает исследование безусловно достоверным. Использованы методы исследования, входящие в действующие клинические рекомендации по диагностике туберкулеза. Автором сформированы группы сравнения и использованы статистические методы обработки данных с достоверностью, достаточной для биомедицинских исследований. Показательными и доказательными являются данные, изложенные автором в таблицах и клинических наблюдениях. Научные выводы обоснованы, вытекают из поставленных задач. Достоверность первичных материалов подтверждена и не вызывает сомнения. Результаты работы обсуждались на выступлениях: на конгрессе национальной ассоциации фтизиатров в Санкт-Петербурге 17 ноября 2017 года, конференции молодых ученых ФГБНУ «ЦНИИТ» 2017,

2018, 2019г. Так же, результаты работы были представлены в виде постерных докладов на конференции ERS в Милане в 2017г., в Париже – в 2018 г., в Мадриде – в 2019 г. Работа выполнена в рамках темы НИР «0515-2019-0019 «Мультидисциплинарный подход в диагностике, дифференциальной диагностике туберкулеза и других заболеваний органов дыхания в современных условиях», выполняемой в Центре диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания ФГБНУ «ЦНИИТ».

Основные положения диссертации О.М. Гордеевой изложены в 17 печатных работах, из них 4 статьи опубликованы в изданиях, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендованных ВАК Минобрнауки Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертации.

Личный вклад автора в разработку дизайна исследования, сбор и обработку материала, участие в непосредственном наблюдении, обследовании и лечении больных, личное написание диссертации и автореферата не вызывает сомнений.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, обеспечена четко и адекватно поставленными целью и задачами исследования, а также методологическими инструментами, применяемыми для их решения. Диссертация имеет внутреннее единство. Автором корректно использованы методы медицинской статистики. В работе проведен углубленный анализ клинико-рентгенологических и иммунологических данных на достаточном клиническом материале, включающем результаты обследования и наблюдения 80 больных хронической болезнью почек в терминальной стадии с интоксикационным синдромом неясного генеза и/или впервые выявленными изменениями в легких и/или внутригрудных лимфатических узлах. Автором логично интерпретированы полученные результаты и сформулированы основные научные положения, выводы и практические рекомендации. Выводы сформулированы на доказательном материале, представленном в

тесте диссертации, и соответствуют поставленной цели и задачам. Клинические примеры подтверждают сделанные автором выводы.

Таким образом, по диссертации О.М. Гордеевой можно говорить о высокой степени обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Диссертационное исследование О.М. Гордеевой имеет теоретическое значение для фтизиатрии, как науки, так и для практики. Автором впервые собран, систематизирован и изучен материал по нарастающей проблеме фтизиатрии – диагностика туберкулеза у больных терминальной фазой хронической болезни почек.

Прежде всего, в исследовании показано, что данные больные являются группой высокого риска по развитию туберкулеза, при этом заболевание часто не имеет классического течения.

В работе удалось решить значимую проблему по совершенствованию диагностики туберкулеза у больных терминальной стадией хронической болезни почек. Показана необходимость применения мультиспиральной компьютерной томографии при обследовании данных больных с интоксикационным синдромом неясного генеза, а также необходимость применения бронхоскопии с комплексом биопсий при впервые выявленных изменениях в легких и/или внутригрудных лимфатических узлах и /или интоксикационном синдроме неясного генеза. Доказана эффективность комплексного микробиологического исследования (люминесцентная микроскопия, молекулярно-генетические методы, культуральные методы) различного биологического материала (мокрота, БАЛ, браш-биоптат, операционный материал) при обследовании указанной категории больных.

Интересным и клинически значимым являются данные о преобладании лекарственно-устойчивых форм туберкулеза у больных терминальной стадией хронической болезнью почек с туберкулезом органов дыхания, что имеет

принципиально важное значение для назначения противотуберкулезной терапии.

Теоретическое и практическое значение имеют результаты иммунологического обследования на туберкулез больных терминальной стадией хронической болезнью почек. Показано, что известный комплекс иммунологических тестов может быть использован в качестве дополнительного критерия в диагностике и дифференциальной диагностике туберкулеза у данной категории больных с иммунодефицитом с впервые выявленными изменениями в легких и/или внутригрудных лимфатических узлах и/или интоксикационным синдромом неясного генеза.

Важное практическое значение имеет разработанный и научно обоснованный в ходе исследования алгоритм диагностики туберкулеза у больных терминальной стадией хронической болезнью почек. Необходимо подчеркнуть чрезвычайную практическую важность своевременной диагностики туберкулеза у данных больных, что позволяет сделать представленный алгоритм.

Объем и структура диссертации.

Работа имеет классическую академическую структуру, изложена на 195 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, выводов, заключения, практических рекомендаций. Библиографический указатель включает 151 источник, среди которых 28 отечественных и 123 иностранных источника. Диссертация иллюстрирована 43 таблицами, 4 диаграммами, 15 рисунками, в т. ч. с фотографиями компьютерных томограмм и эндофото, выполненных при бронхоскопии, 6 клиническими примерами. Каждая из глав завершается заключениями, логически вытекающими из материала главы. Таблицы, диаграммы и клинические примеры очень наглядно отражают суть диссертационной работы. Клинические примеры также демонстрируют хорошее владение материалом и характеризуют О.М. Гордееву как высококвалифицированного фтизиатра, использующего научные подходы.

Необходимо отметить четко изложенные, научно-обоснованные алгоритмы, оформленные в виде Приложений, завершающие практические рекомендации.

Во **Введении** обоснованы актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, степень разработанности темы исследования, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов, соответствие диссертации паспорту научной специальности и связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ учреждения, внедрение результатов исследования, публикации и личный вклад автора в получение научных результатов, а также сведения о структуре и объеме диссертации.

В **Обзоре литературы** автором проведен анализ литературных данных о патогенезе иммунодефицита у больных хронической болезнью почек в терминальной стадии, об эпидемиологии, клинической картине и диагностике туберкулеза среди данной категории больных. Представлены данные о течении туберкулезной инфекции у больных, получающих заместительную терапию гемодиализом и среди реципиентов трансплантата почки. Обзор литературы дает полное представление о проблеме, рассматриваемой автором, одновременно обосновывая необходимость разработки данной темы.

В **Главе 2** подробно представлены материалы и методы исследования. Все исследования соответствуют действующим клиническим рекомендациям и стандартам, общеприняты во фтизиатрии, включая современные методы. Автором дана социально-демографическая характеристика больных, включенных в исследование, характеристика обследованных больных по заболеванию почек. Описаны статистические методы обработки материала.

В **Главе 3** изучены клинические симптомы при впервые выявленных изменениях в легких и/или ВГЛУ у больных ХБП в терминальной стадии с активным туберкулезом, с остаточными посттуберкулезными изменениями органов дыхания, с активными заболеваниями органов дыхания нетуберкулезной этиологии и с поствоспалительными изменениями органов

дыхания в сравнительном аспекте. Приведены данные о частоте встречаемости признаков интоксикации, бронхолегочных симптомов, изменений результатов физикального обследования, отклонений в гемограмме при исследованных нозологиях. Детально изучены результаты рентгенологических методов исследования с выделением компьютерно-томографических симптомокомплексов, характеризующих каждую из выделенных нозологических групп.

В **Главе 4** проведен подробный анализ анамнестических данных обследованных больных хронической болезнью почек в терминальной стадии, сроков диагностики анализируемых патологий. Представлены возможности трехуровневой верификации туберкулеза органов дыхания у данной категории больных, а также возможности каждого из микробиологических методов исследования. Установлено, что ПЦР - исследование и посев на жидкую питательную среду в системе ВАСТЕС являются наиболее эффективными методами верификации диагноза у исследуемых больных. Выявлено преобладание лекарственно устойчивых форм туберкулеза.

В **Главе 5** автором отдельно изучены результаты иммунологических тестов (проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л, проба с АТР, T-SPOT.TB и QuantiFERON®TB Gold In-Tube) у больных хронической болезнью почек в терминальной стадии, определена обоснованность комплексного применения туберкулиновых кожных тестов. Проведено исследование возможностей применения иммунологических тестов в определении активности туберкулеза. Показана целесообразность применения комплекса иммунологических тестов для диагностики туберкулеза у данных больных. Интересным является факт более высокой информативности теста QuantiFERON®TB Gold In-Tube, по сравнению с другими.

В **Заключении** отражены все разделы диссертационного исследования, изложены наиболее важные данные, полученные автором в процессе клинического, лабораторного, иммунологического и рентгенологического обследования больных.

Выводы и практические рекомендации соответствуют цели, задачам и вытекают из данных, полученных в результате научного исследования. Разработанные автором алгоритмы изложены в виде Приложений, на которых схематично изображены порядки диагностических действий.

Результаты диссертационного исследования внедрены в научную и клиническую работу ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза».

Автореферат диссертационной работы соответствует всем требованиям к его оформлению, а также содержанию и выводам диссертации и отражает суть работы.

По материалам диссертации опубликовано 17 работ, в том числе 4 в научных журналах, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на 3-х международных и 4-х национальных конгрессах и конференциях различного уровня.

Диссертационная работа соответствует плану НИР ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», комплексной теме «Мультидисциплинарный подход в диагностике, дифференциальной диагностике туберкулеза и других заболеваний органов дыхания в современных условиях» (уникальный номер 0515-2019-0019).

Представленная работа соответствует шифру и формуле специальности «14.01.16 – фтизиатрия» – области медицинской науки о туберкулезе, как инфекционном заболевании человека, области исследования согласно паспорту научной специальности (п. 2., п. 4).

Принципиальных замечаний по диссертационной работе О.М. Гордеевой нет.

Работа выполнена на высоком современном и методическом уровне.

Можно отметить высокую научно-практическую ценность данной работы. Рекомендовать внедрение результатов работы в виде методических рекомендаций Российского уровня. Особую ценность представляет научно-обоснованный алгоритм диагностики и дифференциальной диагностики туберкулеза у больных с хронической болезнью почек в терминальной стадии. Поставленная в работе проблема высокого риска туберкулеза у данной категории больных требует их официального отнесения к группе высокого риска по туберкулезу, что необходимо включать в действующие приказы МЗ РФ по профилактике и диагностике туберкулеза и клинические рекомендации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Гордеевой Ольги Михайловны на тему «Современная диагностика туберкулеза органов дыхания у больных хронической болезнью почек в терминальной стадии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 Фтизиатрия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной актуальной научной задачи – совершенствование диагностики и дифференциальной диагностики туберкулеза органов дыхания у больных хронической болезнью почек в терминальной стадии путем применения комплекса современных диагностических методов, что имеет важное научное и практическое значение для фтизиатрии.

По актуальности, научной новизне, объему исследования диссертационная работа Гордеевой Ольги Михайловны на тему «Современная диагностика туберкулеза органов дыхания у больных хронической болезнью почек в терминальной стадии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук требованиям п.9,10 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой

степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14-01-16- фтизиатрия.

16.09.2020

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 Российской Федерации,
кандидат медицинских наук



 Потопов М.П.