

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

профессора кафедры фтизиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, доктора медицинских наук, профессора Зиминой Веры Николаевны на диссертационную работу Егоровой Анны Дмитриевны на тему: «Совершенствование диагностики микобактериоза легких, вызванного наиболее часто встречающимися видами возбудителей», представленную к официальной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 3.1.29. Пульмонология.

### **Актуальность избранной темы**

В мире наблюдается ежегодный рост заболеваемости легочными микобактериозами, однако клиническая картина и результаты неинвазивных исследований (лабораторных, лучевых, функциональных) не позволяют установить окончательный диагноз. В современной пульмонологии и фтизиатрии диагностика микобактериоза лежит в плоскости бактериологического лабораторного подтверждения. Дифференциальная диагностика микобактериоза легких с туберкулезом и другими легочными заболеваниями крайне затруднена при условии отсутствия возбудителя в мокроте или ограничений связанных с качественным бактериологическим обследованием. Согласно имеющимся клиническим рекомендациям «золотым стандартом» диагностики микобактериоза является культуральное исследование с идентификацией возбудителя, что позволяет верифицировать диагноз и определить тактику терапии. Причем диагностическим критерием микобактериоза является как минимум двукратное выявление НТМБ в мокроте (как нестерильном биосубстрате) и однократного в БАЛ (как условно стерильном материале). Традиционные культуральные методы обладают двумя существенными недостатками: их чувствительность при легочном микобактериозе значительно ниже 100% и требуют значительного времени. В связи с этим эксперты рекомендуют дополнить стандартный алгоритм диагностики молекулярно-генетическими методами, которые позволяют быстро идентифицировать виды нетуберкулезных микобактерий благодаря своей высокой специфичности и скорости воспроизводимости. Кроме того, ключевую роль в верификации микобактериоза легких играет способ получения материала: инвазивные методики признаны более эффективными по сравнению с неинвазивными.

Именно проблеме повышения эффективности верификации микобактериоза легких и посвящена представленная диссертационная работа, что свидетельствует об актуальности темы исследования.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций**

Диссертационная работа Анны Дмитриевны выполнена на хорошем методическом уровне с использованием современных методов исследования, которые являются адекватными поставленным задачам. Цель работы и задачи сформулированы четко и ясно. Решение поставленных задач позволили достичь этой цели в ходе исследования.

Результаты проведенного исследования позволили автору сформулировать шесть положений, выносимых на защиту. Все положения раскрыты в главах собственных исследований автора. В диссертационной работе автором четко сформулированы и последовательно решены цель и задачи данного исследования. Представленные в диссертационной работе научные положения и результаты обоснованы, основываются на современных клинических, лучевых, инструментальных, цитоморфологических, молекулярно-генетических и культуральных методах исследования. Полученные выводы полностью обоснованы и соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации имеют важное клиническое значение в диагностике микобактериоза легких, позволяя клиницисту заранее выбрать наиболее оптимальную тактику диагностических мероприятий для эффективной и своевременной верификации диагноза.

Автором использованы современные методологические подходы к формированию дизайна и проведению исследования, грамотно сформулирован дизайн исследования. Диссертационная работа основана на достаточном объеме клинического материала. Степень обоснованности и достоверности научных положений подтверждается комплексным подходом к изучению проблемы, проведением всех необходимых исследований на сертифицированной аппаратуре, соответствующей международным требованиям и контролю качества, использованием выборки в объеме когорты за семилетний период (2018-2024 гг.) с применением корректных критериев отбора. Для решения поставленных задач было проведено ретроспективно-проспективное когортное исследование с анализом результатов обследования 128 взрослых пациентов с впервые выявленными изменениями в легких и верифицированным микобактериозом легких. Уровень статистической значимости в исследовании был установлен на стандартном значении  $p < 0,05$ . Анализ статистических данных выполнен с помощью непараметрических методов, для статистической обработки результатов использовали программы «MS Excel», «GraphPad» (GraphPad Software Inc., США) и «MedCalc» (MedCalc Software Inc., Бельгия).

Основные научные положения, представленные в диссертации, аргументированы и обоснованы, соответствуют паспорту научной специальности 3.1.29. Пульмонология (пункт 1: Изучение органов дыхания, газообменной и нереспираторной функции легких в эксперименте и у человека (в эмбрио- и филогенезе, в возрастном аспекте, как в норме, так и при различных патологических состояниях) с использованием морфологических, гистохимических, молекулярно-биологических, инструментальных, культуральных, микробиологических и других методов исследований); пункт 4 «Диагностика и клиника наследственных и приобретенных болезней респираторной системы, а также патологических состояний, возникающих в

экстремальных условиях, с привлечением широкого спектра лабораторных, клинических и инструментальных исследований, с использованием методов статистического анализа и обобщения клинических данных»).

### **Достоверность и новизна**

Достоверность полученных в исследовании результатов подтверждается достаточным объемом выборки, использованием актуальных современных методов исследования и современных статистических программ.

Проведенное исследование имеет несомненную научную новизну. Впервые проведена комплексная сравнительная характеристика, идентификация и оценка ключевых факторов риска для развития микобактериоза легких, вызванного *M. avium complex* и *M. kansasii*, а также выявлены статистически значимые различия в их клинико-рентгенологических профилях. Доказана принципиально разная эффективность верификации микобактериоза легких в зависимости от вида возбудителя при исследовании различного биологического материала. Детально изучена и доказана высокая диагностическая информативность молекулярно-генетического метода в верификации микобактериоза легких.

### **Значимость результатов для науки и практики**

В ходе выполненного исследования автором сформулирован ряд значимых в научном плане выводов и положений относительно тактики диагностики микобактериоза легких, вызванного *M. avium complex* и *M. kansasii*.

Не менее значимым являются результаты данного исследования и для практической медицины. Так, разработан научно-обоснованный алгоритм, включающий МГМ исследования биологического материала и инвазивные методы верификации диагноза, доказана его высокая эффективность в верификации МЛ, вызванного *M. avium complex* и *M. kansasii*. В исследовании построена диагностическая модель легочного микобактериоза, вызванного *M. avium complex* и *M. kansasii*, которая может быть использована как дополнительный инструмент в принятии клинических решений при дифференциальной диагностике.

В результате сравнительного анализа клинико-рентгенологических, лабораторных данных пациентов с МЛ выделены ключевые предикторы развития заболевания, имеющие важное значение в диагностике для МЛ, вызванного *M. avium complex* и *M. kansasii*. Автором даются четкие, структурированные, обоснованные и логичные рекомендации по применению бронхоскопии с биопсией и последующим молекулярно-генетическим исследованием для верификации диагноза.

Несомненно, сформулированные автором практические рекомендации будут весьма полезны в практической медицине и позволят повысить результаты диагностики среди столь сложной в диагностическом плане группы пациентов.

## **Личный вклад автора в получение научных результатов**

Диссертация является результатом самостоятельной работы автора - от этапа планирования исследования, постановки цели и задач до клинического и статистического анализа полученных результатов, подведения итогов, формулировки выводов и рекомендаций. Автор принимала непосредственное участие в обследовании, выборе и реализации режима лечения, наблюдении пациентов с микобактериозом легких - участников исследования на протяжении всего периода участия в исследовании.

## **Оценка содержания диссертации и ее оформления**

Научная работа А.Д. Егоровой построена по традиционному плану. Объем представленного варианта диссертации достаточный – 168 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, 2 глав собственных результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, 3 приложений. Библиографический указатель включает 244 источников, из которых 57 отечественных и 187 иностранных. Диссертация иллюстрирована 31 таблицей, 31 рисунком, клиническими примерами. Весь материал, представленный в диссертации, собран, обработан, проанализирован и интерпретирован лично автором. Диссертационная работа грамотно оформлена и иллюстрирована, написана в академическом стиле, изложена доступным языком и представляет собой логически завершенную работу.

**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. По материалам диссертационного исследования опубликованы 14 научных работ, в том числе 7 работ в журналах, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для опубликования основных научных результатов диссертации, из них 3 работы в изданиях, включенных в международную базу цитирования Scopus.

**Первая глава** (обзор литературы) производит благоприятное впечатление, содержит большой объем современных научных сведений о диагностике легочных микобактериозов и о проблемах которые стоят перед специалистами респираторной медицины. Большое внимание уделено различным вариантам этиологической верификации возбудителя. Глава подчеркивает актуальность цели и задач диссертационного исследования.

**Во второй главе** дана характеристика материала и методов исследования. Описан дизайн исследования. Представлены сравнительные данные групп пациентов, описаны критерии включения пациентов в исследование и их исключения. Также дана подробная характеристика используемых клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования.

Тип исследования: когортное ретроспективно-проспективное. Объектом

исследования явились 128 пациентов с МЛ, вызванным *M. avium complex* и *M. Kansasii* из 442 больных с верифицированным микобактериозом легких, проходивших обследование в период с 2018 по 2024 гг. на базе консультативного отделения Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания ФГБНУ «ЦНИИТ». Диагностика МЛ выполнялась поэтапно: при невозможности установить диагноз на I этапе обследования выполнялся II этап с применением эндоскопического обследования; при невозможности диагностировать заболевание на первых двух этапах пациенты были госпитализированы в стационар ФГБНУ «ЦНИИТ» для выполнения III этапа – VATS-резекции.

**Третья глава** посвящена оценке частоте встречаемости возбудителей - *M. avium complex* и *M. kansasii* в когорте взрослых пациентов с впервые выявленными изменениями в легких, их сравнительном анализе анамнестических, клинико-рентгенологических данных, полученных результатов эндоскопического обследования, выполнена оценка частоты и причин расхождения предварительного и верифицированного диагнозов. Выполнен анализ прогнозирования риска развития микобактериоза легких, вызванного *M. avium complex* и *M. kansasii*, определены ключевые предикторы развития заболевания. Установлены ключевые статистически значимые факторы для развития риска каждого из рассматриваемых микобактериозов: для МЛ, вызванного *M. avium complex* – женский пол, старший возраст, наличие сопутствующей патологии, бронхоэктатическая рентгенологическая форма с поражением язычковых сегментов по данным КТ ОГК; для МЛ, вызванного *M. kansasii* – лица мужского пола, молодого возраста, с наличием локальной полостной формы по данным КТ ОГК. У пациентов с МЛ, вызванным *M. avium complex*, при бронхоскопии частота выявления эндобронхиальной патологии была значимо выше по сравнению с таковой у пациентов с МЛ, вызванным *M. kansasii*: 85,3% против 53,8% ( $p < 0,05$ ).

**В четвертой главе** представлен анализ результатов и методов этиологической верификации микобактериоза легких, вызванного *M. avium complex* и *M. kansasii* при исследовании различного диагностического материала. Весьма подробно разбирается эффективность инвазивных вмешательств, приводится сравнительная информативность значимости молекулярно-генетических и микробиологических методов в этиологической верификации диагноза, выполнена оценка сроков установки диагноза при исследовании различного диагностического материала. Установлено, что для верификации МЛ, вызванного *M. avium complex*, наиболее информативным является как материал, полученный при бронхоскопии – 75,0%, так и операционный материал – 100% ( $p < 0,05$ ), тогда как для МЛ, вызванного *M. kansasii*, наиболее информативным диагностическим материалом является операционный материал – 100% ( $p < 0,05$ ).

**В заключении** представлены собственные результаты, характеризующие все основные этапы и результаты выполнения задач исследования. Достаточный объем материала, адекватные поставленным задачам методы исследования и правильная статистическая обработка позволили автору сформулировать 7 аргументированных **выводов** на

основании объективной оценки полученных результатов проведенного исследования, они соответствуют сформулированным задачам.

**Практические рекомендации** актуальны, обоснованы и убедительны, могут быть применены в клинической практике пульмонологов, фтизиатров, терапевтов, бактериологов, а также в учебном процессе ординаторов и врачей на этапе последиplomной подготовки.

Завершается диссертация перечнем использованной литературы, а также приложениями, содержащими в себе разработанный автором практический алгоритм действий для верификации диагноза при подозрении на микобактериоз легких с учетом выявленных предикторов.

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Изучение автореферата свидетельствует, что цель и задачи исследования корректно и понятно сформулированы. Методологически исследование соответствует всем актуальным подходам - статистический анализ материала выполнен на достаточной выборке, сопоставимость анализируемых групп обеспечена выбранным дизайном исследования. Достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций не вызывает сомнений. Содержание автореферата полностью соответствуют основным положениям и выводам диссертации.

### **Вопросы и рекомендации**

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Егоровой А.Д. способных повлиять на общую положительную оценку работы, в процессе ознакомления с работой не выявлено. Однако возникло два вопроса, которые требуют пояснения автором:

1. Почему в исследование не были включены пациенты с легочным микобактериозом, вызванным *M. xenopi*, ведь это тоже медленно растущая НТМБ и по числу пациентов эта группа сопоставима больными с МЛ, вызванным *M. kansasii* (40 и 44 пациентов)? Сведения о этом микобактериозе оказались бы очень ценными для клинической медицины, так как обсуждается гораздо реже, чем изучаемые в диссертации микобактериозы.
2. Чем можно объяснить низкую долю выявления *M. kansasii* в респираторном материале при частой кавитации по данным лучевого обследования при этом легочном микобактериозе?

### **Заключение**

Диссертационная работа Егоровой Анны Дмитриевны на тему «Совершенствование диагностики микобактериоза легких, вызванного наиболее часто встречающимися видами возбудителей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи по совершенствованию подходов к диагностике микобактериоза легких, вызванного наиболее часто встречающимися видами

возбудителей и представляет высокую значимость для теоретической и практической медицины, в частности, для пульмонологии, фтизиатрии, терапии. По своей актуальности, научной новизне и практической значимости представленная работа соответствует требованиям п. 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 её автор, Егорова Анна Дмитриевна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.29. Пульмонология. (медицинские науки).

Профессор кафедры фтизиатрии  
ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России  
доктор медицинских наук (14.01.16. Фтизиатрия),  
профессор

Зими́на Вера Николаевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» МЗ РФ  
650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а Тел.: +7(3842) 73-28-39;  
<https://kemgmu.ru/university/>; E-mail: [vera-zim@yandex.ru](mailto:vera-zim@yandex.ru)

19.11.2025г

Подпись д.м.н. проф. В.Н. Зиминой заверяю:  
ученый секретарь Ученого совета  
ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России  
д.м.н., доцент

Кувшинов Дмитрий Юрьевич

