

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор федерального государственного  
бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования "Казанский  
государственный медицинский университет"  
Министерства здравоохранения Российской  
Федерации, профессор, доктор медицинских  
наук, профессор Абдулганиева Д.И.

16 ноября 2022 г.



## ОТЗЫВ

ведущей организации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Колесниковой Анастасии Тимуровны на тему «Совершенствование подходов диагностики туберкулеза в пульмонологической практике», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия

### Актуальность темы

Диссертационная работа Колесниковой Анастасии Тимуровны является актуальным исследованием и соответствует современной стратегии Российской Федерации и ВОЗ, направленной на устойчивое снижение заболеваемости туберкулезом во всем мире. Выявление туберкулеза у пациентов, поступающих в пульмонологическое отделение, является важной задачей, которую постоянно приходится решать в практической

деятельности. Проблема эта актуальна для территорий с высокой заболеваемостью не только туберкулезом, но и ВИЧ-инфекцией. Значение ВИЧ-инфекции, как фактора, сдерживающего темпы снижения заболеваемости туберкулезом, признано во всем мире. Все это и стало темой диссертационного исследования Колесниковой Анастасии Тимуровны, как представителя региона и кафедры, изучающей эти вопросы, актуальные как для Самарской области, так и системы здравоохранения в целом. За последние десятилетия во фтизиатрии отмечен прорыв в научных достижениях и создании новых диагностических тестов. Пионерами по их апробации, а именно по препарату Диаскинтест была и Самарская область. Одной из первых работ применения в пульмонологической практике была работа, вышедшая от коллектива кафедры и пульмонологической службы г.о. Самары. Данные инициативы в этой области логично послужили выходу данной работы.

### **Структура и содержание диссертационного исследования**

Название темы диссертационного исследования полностью отражает и соответствует цели, сформулированы 4 задачи, отражающие научно-практическую направленность.

Структура диссертации Колесниковой Анастасии Тимуровны традиционна и соответствует современным стандартам. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы с изложением материалов и методов исследования, шести глав собственных результатов, обсуждения и заключения, в которых логично за счет решения поставленных задач и построенного дизайна сложился системный подход к данной проблеме.

После введения с четким освещением сути проблемы и постановки задач исследования представлен обзор литературы, состоящий из трех подразделов, которые органично составляют единый информационный блок. Обзор отличает использование востребованных автором источников, представляющие логику исследования. В обзоре сформированы три раздела, где представлены данные авторов из различных регионов по выявлению



туберкулеза по обращаемости в общую лечебную сеть и роли врача пульмонолога. Отражен единый взгляд на существующую проблему дифференциальной диагностики туберкулеза и пневмонии в пульмонологической практике, необходимость сокращения сроков. Растет количество регионов, где возрастает роль ВИЧ-инфекции как индикатора заболеваний легких, как туберкулеза, так и пневмонии. Диагностический минимум для выявления туберкулеза недостаточен для эффективной работы в общей лечебной сети. Разнообразие клинических и рентгенологических проявлений современного туберкулеза легких часто обуславливает ошибки в практической деятельности. Более чем столетний опыт фтизиатров всего мира доказал, что «золотым» стандартом диагностики туберкулеза является классическое сочетание микроскопического и культурального методов поиска МБТ, которые остаются актуальными и в настоящее время, несмотря на появление большого числа альтернативных методов. Подробная информация о молекулярно-генетических методах дает объяснение, почему автор выбрал картриджную технологию GeneXpert MTB/RIF для решения проблемы в своем исследовании. В обзоре диссертант показывает опыт применения МГМ во фтизиатрии, где доказывается его эффективность. Желание авторов совпадает с рекомендациями ВОЗ, предлагающих пойти на опережение, вынести метод в первичное звено и доказать целесообразность нового подхода.

Список использованной литературы содержит 151 источник, включающий преимущественно работы известных ученых, занимающихся данной проблемой, последних 5 лет из высокорейтинговых журналов.

Анастасия Тимуровна анализирует приводимые данные через призму собственного видения проблемы, как практического врача, раскрывая сложности дифференциальной диагностики. Приведенный обзор литературы аргументирует необходимость проведения данной работы и логично связан с материалом собственных исследований.

В главе, посвященной описанию материала и методов исследования,

представлен дизайн исследования, соответствующей клинической практике, использованы как все применяемые методы диагностики, так и инновационные. Дизайн исследования, критерии включения и исключения, а также примененные методы подробно описаны и полностью соответствуют цели и поставленным задачам. Оценивались эффективность диагностического минимума на туберкулез при проведении дифференциальной диагностики пневмонии и туберкулеза легких: иммунодиагностики, бактериоскопии мазка мокроты и бронхо-альвеолярной лаважной жидкости окраской по Цилю-Нильсену. Всем 159 обследованным пациентам проводился молекулярно-генетический метод с помощью картриджной технологии GeneXpert MTB/RIF и BACTEC MGIT.

Туберкулез ставился при положительном результате поиска МБТ независимо от метода получения положительного результата. В результате туберкулез легких был диагностирован у 119 пациентов, в 40 случаях оставлен диагноз «пневмония». Проведена сравнительная оценка эффективности применяемых методов диагностики.

Сформировано две группы 1- группа «туберкулез» (n=118), 2 группа «пневмония» (n=40). Статистическая обработка проводилась с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 22.0. Применены дискриминантный и кластерный анализы.

В главах, где представлены результаты проведенных исследований, последовательно решаются поставленные задачи, позволяющие прийти к обоснованным выводам и рекомендациям. При этом главы построены в соответствии с дизайном, приближенным к реальной практике.

В главе 3 «Результаты данных анамнеза и изучение факторов риска развития заболевания» дана характеристика всех пациентов, попавших в группу риска по туберкулезу и обследованных по утвержденному стандарту в отделении пульмонологии, для набора такой группы проанализированы данные более тысячи пациентов, проведен однофакторный анализ всех критериев. В результате четко создается образ



пациента, нуждающегося в дифференциальной диагностике пневмонии и туберкулеза. Автором показана и доказана в данной работе роль ВИЧ-инфекции. Ценностью данной главы является то, что автор показал влияние ВИЧ-инфекция в равной степени на развитие как туберкулеза, так и пневмонии и различия на этапе первоначального исследования найти не представляется возможным.

В главе 4 при описании характеристик и жалоб и клинических проявлений у пациентов, поступивших в стационар с диагнозом «пневмония» подробно описаны кашель и одышка, как наиболее распространенные симптомы в пульмонологии. Исходя из анализа жалоб, автор объясняет и причины сложности диагностики – это и непродуктивный кашель чаще при туберкулезе, чем при пневмонии, одышка при наличии ВИЧ-инфекции, потребление инъекционных наркотиков, пребывание в местах лишения свободы.

Таким образом, по логике, сформированной диссертантом, он выделяет отдельную главу по фактору ВИЧ-инфекция, проведя корреляционный анализ фактора ВИЧ со всеми изучаемыми критериями. При этом особых отличий в группе не выявлено. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции туберкулез легких и пневмония имеют схожие клинико-эпидемиологические характеристики.

Клинический анализ крови считается малоинформативным методом и давно детально не анализировался. Впервые в отдельной главе представлен раздел диагностического минимума, где подробно оцениваются стандартные показатели в сравнительном аспекте с учетом ВИЧ-инфекции и уровня CD 4<sup>+</sup> клеток. Анализ показателей клинического анализа крови и количества CD 4<sup>+</sup> клеток не позволяет выявить значимые дифференциально-диагностические критерии при обследовании пациента с внебольничной пневмонией и высокой степенью подозрения на туберкулез.

Отдельная глава по оценке специфических методов иммунодиагностики и методов поиска МБТ. Представлена очень подробно и дает четкое

представление, что получилось в реальной практике и обосновывается необходимостью поиска доказательств более убедительных.

Глава по чувствительности и специфичности методов иммунодиагностики и лабораторной диагностики являются уникальными, показывая, что отрицательный результат пробы с аллерген туберкулезным рекомбинантным у больных ВИЧ не исключает диагноз туберкулез, выявив статистически значимые связи с уровнем CD4<sup>+</sup> клеток. Положительный анализ бактериоскопии мазка по Цилю-Нильсену был у 29 пациентов, 18,2%. При оценке связи с уровнем иммунодефицита по количеству CD 4<sup>+</sup> клеток у пациентов с доказанным бактериовыделением медиана числа CD 4<sup>+</sup> клеток 240, с отрицательным анализом на МБТ – 62,  $p < 0,001$ . Дополнительно, в соответствии с дизайном исследования, применялась картриджная технология GeneXpert MTB/RIF. Отрицательный результат был у 40 пациентов, положительный у 119 пациентов. Данный метод использовался как критерий постановки диагноза, то есть отрицательный результат при диагнозе «пневмонии»  $n=40$ , положительный при диагнозе туберкулез»  $n=119$ . Данное исследование показывает, что при применении существующего минимума диагностики туберкулеза, 70% от выявленных в итоге пациентов с туберкулезом находились бы в пульмонологическом стационаре две недели и более.

Обсуждение полученных результатов построено на сравнительном анализе результатов собственных исследований и литературных данных.

В работе предлагается новый термин и программа ЭВМ для использования в практической деятельности «Прогноз вероятности туберкулеза (ПВТ)».

Материал всех глав собственных данных иллюстрирован достаточным количеством таблиц и рисунков, имеются клинические примеры, показывающие на практике работу «ПВТ».

Диссертация написана на 143 страницах текста, иллюстрирована 45 таблицами, 33 рисунками. Библиографический список содержит 151



наименований источников, из которых 101 отечественных авторов и 50 зарубежных.

Выводы диссертации научно обоснованы, исходят из поставленной цели и задач научной работы, что позволяет рекомендовать полученные данные к использованию в практическом здравоохранении.

Работа выполнена в рамках комплексной научной темы «Поражение легких инфекционной этиологии. Совершенствование методов выявления, диагностики и лечения» (14.05.2021). НИОКТР № 121051700033-3.

### **Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов**

Сроки выявления туберкулеза в пульмонологическом отделении при применении стандартного диагностического минимума в среднем составляют от двух недель до месяца, в течение первых 3-х дней выявляется до 20%, что составляет ~ 30% от всех выявленных в стационаре.

В пульмонологическом отделении, оказывающем экстренную пульмонологическую помощь, туберкулез выявляется в основном у пациентов молодого работоспособного возраста, имеющих социально отягощенный анамнез, из которых 63,0% - пациенты с ВИЧ-инфекцией.

Метод бактериоскопии мазка с окраской по Цилю-Нильсену отличается низкой информативностью. Выявление кислотоустойчивых микобактерий методом микроскопии мокроты окраской по Цилю-Нильсену, применяемого в диагностическом минимуме первичного обследования пациента, недостаточное для выявления туберкулеза и составляет 18,2%.

Положительный результат теста с аллерген туберкулезным рекомбинантным у пациентов, имеющих общие анамнестические, социальные и рентгенологические данные в дифференциальной диагностике пневмонии и туберкулеза легких по чувствительности превосходит результат бактериоскопии в 3 раза. При оценке связи с уровнем иммунодефицита по количеству CD4+-лимфоцитов у пациентов с положительным результатом пробы с Диаскинтестом медиана числа клеток 240, с отрицательным

результатом – 62,  $p < 0,001$ .

Проба с аллерген туберкулезным рекомбинантным в алгоритме дифференциальной диагностики туберкулеза легких и внебольничной пневмонии является ранним индикатором необходимости углубленного обследования пациентов, в том числе с коморбидной патологией ВИЧ-туберкулез. У пациентов с положительным результатом пробы с Диаскинтестом и отрицательным анализом бактериоскопии мокроты в 92,6% случаев установлено наличие ДНК МБТ в мокроте методом картриджной технологии GeneXpert MTB/RIF.

В практике врача-пульмонолога стационарного отделения при проведении дифференциальной диагностики пневмонии специфической и неспецифической этиологии использование алгоритма прогноза вероятности туберкулеза (ПВТ) с включением в обследование аллергена туберкулезного рекомбинантного (Диаскинтест) позволяет рационально использовать картриджную технологию GeneXpert MTB/RIF, что сокращает сроки диагностики туберкулеза и снижает материальные затраты на лечение в непрофильных медицинских организациях.

### **Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций**

Достоверность научных положений и выводов базируется на достаточном по своему объему клиническом материале, современных методах обследования пациентов, скрупулезной статистической обработке данных, основанной на принципах доказательной медицины.

Полученные выводы и практические рекомендации также достоверны, так как вытекают из полученных результатов исследования.

Основные положения исследования доложены на Всероссийских и региональных конференциях и конгрессах.

По теме диссертации опубликовано опубликовано 19 работ, включающих 9 статей в журналах, включенных ВАК в перечень



рецензируемых научных изданий, в том числе 6 статей в журналах Scopus и 3 свидетельства ФИПС о регистрации программы ЭВМ.

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

Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

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

Изложенные цель и задачи изначально направлены на получение новой и осмысление имеющейся информации о способах диагностики туберкулеза в первичном звене здравоохранения. Результаты, полученные диссертантом, показали на опыте пульмонологических отделений общей лечебной сети, что проблема выявления туберкулеза в непрофильных медицинских организациях актуальна, сроки выявления туберкулеза в основном более двух недель. Представлен «портрет» пациента, нуждающегося в высокоэффективной дифференциальной диагностике. Это лица молодого работоспособного возраста, имеющие социально отягощенный анамнез, в 63% ВИЧ-инфицированные. Обозначено, что применение в диагностическом минимуме микроскопии мокроты окраской по Цилю-Нильсену эффективно всего в 18%. Доказано, что положительная проба с аллерген туберкулезным рекомбинантным является ранним индикатором необходимости использования GeneXpert. На основании полученных данных предложен разработанный автором алгоритм «прогноза вероятности туберкулеза (ПВТ)» с включением в обследование аллергена туберкулезного рекомбинантного (Диаскинтест) и картриджной технологии GeneXpert MTB/RIF.

Научно-практическая значимость диссертации наглядна и очевидна. Она определяется двумя кардинальными моментами. Во-первых, данные, полученные в ходе ее выполнения, могут быть применены в пульмонологической практике, в обследовании пациентов с ВИЧ-инфекцией; предложен авторский алгоритм обследования пациента и программа расчета вероятности туберкулеза для персонального компьютера. Во-вторых,

соответствует стратегии по ликвидации туберкулеза. В результате сокращаются сроки диагностики туберкулеза и снижаются материальные затраты на лечение в непрофильных медицинских организациях. На основании предложенного автором алгоритма, появилась возможность оперативно диагностировать туберкулез в первые дни госпитализации в пульмонологический стационар. Все позиции, касающиеся диагностики туберкулеза, поднятые в диссертации, имеют широкий выход в медицинскую практику.

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

Основные результаты диссертации и практические рекомендации рекомендуется внедрять в практическую работу лечебных учреждений общей лечебной сети, а именно пульмонологических и терапевтических отделений.

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, целесообразно использовать в учебном процессе циклов по фтизиатрии, а также на курсах повышения квалификации врачей-пульмонологов, терапевтов, фтизиатров.

Замечаний по диссертационной работе не возникло.

### **Заключение**

Диссертационная работа Колесниковой Анастасии Тимуровны на тему: «Совершенствование подходов диагностики туберкулеза в пульмонологической практике», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия является завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи современной фтизиатрии, повышение качества и сокращение сроков диагностики туберкулеза с помощью использования картриджной технологии GeneXpert MTB/RIF в пульмонологической практике.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа



Колесниковой Анастасии Тимуровны соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 года № 842 (с изменениями в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия.

Отзыв на диссертацию обсуждён на заседании кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России (протокол № 452 от «15» ноября 2022 г.).

Заведующий кафедрой фтизиопульмонологии,  
ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России,  
доктор медицинских наук (14.00.26. Фтизиатрия),  
профессор, Заслуженный врач и лауреат  
Государственной премии Республики Татарстан,  
главный внештатный специалист-эксперт пульмонолог  
Министерства здравоохранения Республики Татарстан



Визель Александр Андреевич

Подпись *ф.и.о., профессора*  
*Визель А.А.* заверяю.  
Заместитель секретаря Учёного Совета ФГБОУ  
ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России,  
ин. *(подпись)* И.Г. Мустафин  
*16* *11* *2022* г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России)  
420012, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлеров, д. 49, e-mail [lordara@inbox.ru](mailto:lordara@inbox.ru), телефон 8-843-2360652