

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ

им. В.И. Разумовского Минздрава России

А.С. Федонников

«07» октября 2020

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической ценности диссертации Гунтуповой Лидии Доржиевны «Микобактериозы органов дыхания в современной фтизиопульмонологической практике: диагностика, клиника, лечение и наблюдение», представленной на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.25 – пульмонология.

Актуальность исследования

Диссертационное исследование Гунтуповой Л.Д. выполнено на актуальную тему, так как посвящено совершенствованию медицинской помощи населению города Москвы при заболеваниях легких, вызванных нетуберкулезными микобактериями. Нетуберкулезные микобактерии (НТМБ) широко распространены в окружающей среде и при условии сниженной реактивности организма вызывают тяжелые заболевания. С начала 1990-х гг. в большинстве экономически развитых стран наблюдается значительный рост заболеваемости микобактериозом. Заболевания, вызванные НТМБ имеют схожую клиническую симптоматику и рентгенологическую картину с туберкулезом, что приводит к ошибочной диагностике туберкулеза и неадекватному лечению пациентов. Сложность диагностики и природная резистентность НТМБ к большинству антибактериальных препаратов способствует развитию хронических деструктивных и диссеминированных поражений легких с неблагоприятным прогнозом, частыми обострениями, постоянным бактериовыделением и низкой эффективностью лечения.

Все вышеизложенное указывает на большую значимость НТМБ как инфекционного агента, особенно в условиях начала эпидемии ВИЧ-инфекции, и требует разработки новых научно-обоснованных подходов в разрешении этой клинической проблемы как в России в целом, так и в отдельных регионах. В настоящее время отсутствуют отечественные инструктивная и нормативная базы по микобактериозам (МБ), не разработаны диагностические критерии МБ, не определены клинические, рентгенологические и иные особенности течения инфекции, не разработаны принципы лечения и наблюдения за пациентами в конкретных эпидемиологических, организационных и административных условиях. Оказание медицинской помощи больным микобактериозами в этих условиях представляет существенные трудности.

Таким образом, разработка вопросов диагностики, лечения и наблюдения за пациентами с микобактериозами является актуальной задачей и нашло отражение в данном диссертационном исследовании.

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

Объективность и обоснованность научных положений и рекомендаций, сформулированных в диссертации определяется использованием правильных методических подходов к решению поставленных задач. Автором определена цель исследования – совершенствование медицинской помощи населению города Москвы при заболеваниях легких, вызванных нетуберкулезными микобактериями, в конкретных эпидемиологических, организационных и административных условиях. Для реализации цели были предложены 5 задач, включая изучение спектра клинически значимых нетуберкулезных микобактерий, комплексный анализ проявлений заболеваний легких, анализ микробиологических характеристик возбудителей с определением их лекарственной чувствительности, разработку принципов лечения и научное обоснование принципов наблюдения больных с заболеваниями легких,

вызванными нетуберкулезными микобактериями в городе Москве. Последовательное разрешение поставленных задач позволило автору сделать 11 выводов, которые отражают основные результаты диссертации и являются их логичным завершением. В частности, установлены НТМБ, являющиеся наиболее частыми возбудителями микобактериозов в г. Москве (медленнорастущие – *M.avium-intracellulare complex* (44,8%), *M.kansasii* (22,4%) и *M.xenopi* (13,3%); быстрорастущие – *M.chelonae complex* (8,5%) и *M.fortuitum complex* (7,9%)). Выявлены микробиологические, клинические, рентгенологические и морфологические особенности течения микобактериозов, вызванных разными генотипами НТМБ. Представлен детальный анализ случаев микобактериозов, возбудителями которых являлись НТМБ (*M. avium complex*, *M.kansasii*, *M.xenopi*, *M.chelonae*) с приведением клинических примеров. Так было установлено, что для пациентов с патологией, вызванной *M.kansasii* и *M.xenopi* более характерным являлось наличие деструктивных изменений в легких – 54,1% и 72,8% соответственно, а для *MAC*, *M.fortuitum complex* и *M.chelonae complex* – наличие очаговых и инфильтративных изменений в легких (81,1%, 76,9%, 64,3%) с признаками активного микобактериального воспаления в бронхах. Установлена относительная однородность морфологической картины микобактериозов с формированием эпителиоидно-гигантоклеточных гранулем различной степени выраженности, с продуктивными васкулитами и эндобронхитами, с наличием сети тонкостенных сосудов в стенке каверн.

Оценена эффективность лечения больных с микобактериозами и разработаны конкретные рекомендации по диагностике, лечению и диспансерному наблюдению за пациентами с микобактериозами. Выявлены факторы, влияющие на эффективность лечения, такие как сроки, установления правильного диагноза, наличие фоновой патологии респираторной системы, гендерные особенности. Так было установлено, что шанс эффективного лечения микобактериозов у мужчин в 2,7 раза выше, чем у женщин.

В соответствии с поставленной целью и задачами исследования в рамках единой диссертационной работы было проведено несколько клинических исследований различного дизайна (поперечное исследование, проспективное продольное исследование, проспективное когортное исследование, ретроспективное когортное исследование с контролем, исследования отдельных случаев, серии случаев, случай-контроль). Выборка содержит репрезентативное количество наблюдений - 165 больных микобактериозами органов дыхания, находившихся на обследовании и лечении в «Московском городском научно-практическом центре борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» за многолетний период (с 2006 по 2018 гг.).

Обследование пациентов проводилось с использованием современных микробиологических (культуральные исследования диагностического материала на твердых и жидких питательных средах с применением биохимических тестов), иммунологических (диаскин-тест, QuantiFERON тест, метод прямой иммунофлуоресценции и иммунотурбодиметрии), молекулярно-генетических (метод биологических микрочипов и технологии GenoType CM/AS, Hain Lifescience) и инструментальных исследований, позволяющих проводить идентификацию, выделенного возбудителя, определять его лекарственную устойчивость, анализировать морфологическую картину и осуществлять мониторинг больных микобактериозами в соответствии с отечественными и международными стандартами. Проведено более 500 лабораторных исследований.

Статистический анализ выполнен с помощью пакета статистических программ *SPSS for Windows*, версия 19, *Epi Info 7.2.1.0*. Проводилась оценка количественных и качественных параметров, исследуемые группы с сравнивались с использованием параметрических и непараметрических методов. Выполнялся многофакторный анализ, исследование корреляционной зависимости с применением коэффициентов корреляции Пирсона, Спирмена, кластерный анализ.

Таким образом, обоснованность результатов диссертационной работы, проведенных Гунтуповой Л.Д., подтверждается репрезентативностью выборки, корректным применением современных статистических методов при обработке материала. Научные положения и рекомендации обоснованы, логичны и последовательны, отражают цель и задачи исследования. Выводы вытекают из данных, полученных автором и полностью согласуются с задачами диссертационной работы.

Научная новизна и достоверность

Диссертационное исследование Гунтуповой Л.Д. обладает научной новизной. Автором впервые определены видовые характеристики нетуберкулезных микобактерий, вызывающих заболевания легких без иммуносупрессии среди населения г. Москвы. Определены новые и ранее неизученные морфологические, клиническо-рентгенологические, иммунологические проявления заболеваний легких, вызванных нетуберкулезными микобактериями. Так, было выявлено, что сроки установления диагноза *MAC* инфекции более длительные, в отличие от микобактериозов, вызванных *M.kansasii*, *M.xenopi* и *M.fortuitum complex*. При заболеваниях, вызванных *MAC*, *M. fortuitum complex* и *M.chelonae complex*, преобладали женщины 60 лет и старше, а *M.kansasii* и *M.xenopi*-инфекцией страдали преимущественно пациенты мужского пола трудоспособного возраста. У пациентов, инфицированных возбудителями *M.kansasii* и *M.xenopi*, характерной рентгенологической картиной явились полости распада, а инфильтративные изменения отмечены при *MAC*, *M.fortuitum complex* и *M.chelonae complex* - инфекциях. Эндоскопические проявления активного микобактериального воспаления отмечены у больных с быстрорастущими возбудителями, а для больных с медленно растущими более характерным были изменения неспецифического характера. Выявлено, что морфологическая картина при микобактериальном воспалении более «однородная» в сравнении с туберкулезом, а субстратом являлась

воспалительная реакция продуктивного типа с формированием эпителиоидно-гигантоклеточных гранул различной степени выраженности, в сочетании с продуктивными васкулитами и эндобронхитами. Состояние иммунной системы при микобактериозах органов дыхания без иммуносупрессии нормергическое, а иммунный ответ в целом функционально сохранен.

Определена лекарственная чувствительность возбудителей микобактериозов органов дыхания. Исследования на жидких питательных средах с помощью тест-системы «Sensititre SloMyc» впервые позволили определить 58 вариантов сочетаний лекарственной устойчивости (ЛУ) к антибактериальным препаратам. К противотуберкулезным препаратам основного ряда было выделено 13 вариантов ЛУ НТМБ, а к противотуберкулезным препаратам резервного ряда 38 сочетаний. Установлена высокая степень лекарственной устойчивости быстрорастущих НТМБ и медленно растущих *M. xenopi*. У быстрорастущих НТМБ наблюдали ЛУ к 10-15 антибактериальным препаратам, а при МАС-инфекции к 5-8 лекарственным препаратам. Тотальная ЛУ ко всем противотуберкулезным препаратам была обнаружена при микобактериозах, вызванных микобактериями МАС, *M. kansasii*, *M. fortuitum complex* - в 85,7% случаев. Высокая степень ЛУ НТМБ была выявлена к изониазиду (87,3%), ПАСКу - 84,7%, стрептомицину - 77,5%. Установленная автором множественная вариабельность спектров лекарственной устойчивости НТМБ даже одного вида, позволила сделать вывод о нецелесообразно эмпирического использования комбинированных схем антибактериальных препаратов.

Автором впервые разработаны основные принципы консервативного и хирургического лечения, наблюдения за больными с заболеваниями легких, вызванными нетуберкулезными микобактериями в городе Москве. Методом кластерного анализа систематизированы комбинации антибактериальных препаратов, что позволило разделить пациентов на 3 группы со значимыми различиями по поло-возрастным, клинико-рентгенологическим проявлениям

и предположить персонифицированные схемы химиотерапии для каждого кластера. Так предположительная схема лечения пациентов кластера 1 должна состоять из комбинации препаратов: этамбутол, канамицин, капреомицин, фторхинолон, рифампицин, протионамид, циклосерин, кластера 2 – из препаратов: кларитромицин, моксифлоксацин, линезолид, амикацин, кластера 3 – фторхинолон, циклосерин, кларитромицин, протионамид, рифампицин, капреомицин, линезолид.

Показана важность хирургических методов в диагностике и лечении больных данной нозологией. Определены показания к этиотропной, симптоматической и патогенетической терапии у больных микобактериозами органов дыхания.

Объем выполненного исследования достаточен для докторской диссертации. Диссертация построена по традиционному плану: изложена на 309 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов работы, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, а также двух приложений. Работа иллюстрирована 60 таблицами, 85 рисунками и 12 фотографиями. Библиография содержит 359 источников (43 отечественных и 316 зарубежных). Клинические примеры хорошо иллюстрированы фотографиями морфологической картины, патологических изменений в легких на компьютерных томограммах, макропрепаратов операционного материала, все это является дополнительным подтверждением достоверности проведенных исследований.

Материалы диссертации достаточно публиковались в открытой печати, докладывались на съездах и конференциях Международного и Всероссийского уровня. По теме диссертации опубликованы 36 печатных работ, в том числе 12 статей в научных журналах и изданиях, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий»,

рекомендуемых ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертаций, главы в одной монографии и в одном руководстве Российского респираторного общества (2017 г.).

Значимость результатов для развития соответствующей отрасли науки

На основании выполненных автором исследований сформулированы особенности клинических, рентгенологических, лабораторных, иммунологических проявлений микобактериальной инфекции среди населения г. Москвы, что позволило разработать отечественные критерии нозологической диагностики микобактериозов органов дыхания. В ходе диссертационной работы сформированы основные принципы лечения и наблюдения за больными с заболеваниями легких, вызванными нетуберкулезными микобактериями, среди населения г. Москвы, позволяющие практикующему врачу определить показания к проведению консервативной терапии и хирургическому вмешательству, а также выбрать оптимальную схему мониторинга больных. В исследовании научно обоснованы организационные мероприятия, направленные на совершенствование диагностики, лечения и тактики ведения пациентов с заболеваниями, вызванными нетуберкулезными микобактериями в г. Москве, что позволяет передавать опыт субъектам Российской Федерации.

Ценность научной работы соискателя состоит в получении принципиально новых результатов клинко-рентгенологических проявлений микобактериозов органов дыхания среди населения мегаполиса. Рассмотренные в работе и публикациях вопросы имеют в настоящее время большое практическое значение и позволяют диагностировать данную нозологию, определить объем и предположительную схему этиотропной терапии, определять тактику ведения больного в зависимости от клинко-лабораторных, рентгенологических, микробиологических проявлений.

Широкое внедрение в отечественную клиническую практику алгоритмов диагностики и ведения больных с микобактериозами позволит совершенствовать медицинскую помощь населению города Москвы при заболеваниях легких, вызванных нетуберкулезными микобактериями.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Предложенные автором рекомендации по диагностике, лечению и наблюдению больных с микобактериозами могут быть применены при организации медицинской помощи пациентам в общелечебной сети как в городе Москве, так и субъектах РФ.

Результаты диссертационного исследования внедрены в научно-организационную, методическую и клиническую работу ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», используются в повседневной работе в медицинских организациях Департамента здравоохранения города Москвы (филиалах и подразделениях ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»).

Результаты проведенного исследования имеют не только практическое, но и теоретическое значение и могут быть представлены в лекционном материале и в ходе проведения практических и семинарских занятий, как на студенческих кафедрах, так и на кафедрах постдипломного образования в учреждениях высшего профессионального медицинского образования. Они могут быть использованы в процессе преподавания на кафедрах: фтизиатрии, пульмонологии, микробиологии при изучении тем: «возбудители микобактериальных инфекций, их виды и свойства», «методы микробиологической диагностики микобактериальных инфекций», «лекарственная резистентность микобактериальных инфекций», «диагностика и лечение микобактериозов».

Заключение

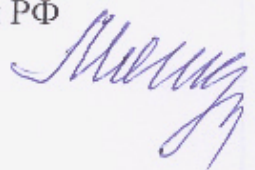
Диссертационная работа Гунтуповой Лидии Доржиевны «Микобактериозы органов дыхания в современной фтизиопульмонологической практике: диагностика, клиника, лечение и наблюдение» представленная на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.25 – пульмонология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена важная научная проблема оказания медицинской помощи населению города Москвы при заболеваниях легких, вызванных нетуберкулезными микобактериями, путем совершенствования методов диагностики, лечения и наблюдения пациентов, что имеет большое значение для фтизиатрии и пульмонологии.

По актуальности, научной новизне, практической значимости, объему клинических исследований, научно-методическому уровню, структуре и объему диссертация Гунтуповой Л.Д. соответствует требованиям пункта 9, 10 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, с изменениями в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.25 – пульмонология.

Диссертация и отзыв на нее обсуждены на заседании кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского МЗ России (протокол № 4 от 01.10. 2020 г).

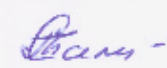
Заведующая кафедрой фтизиатрии
ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского

Минздрава России доктор медицинских наук, профессор,
Почетный работник высшего профессионального образования РФ,
Заслуженный врач РФ

/  / Морозова Татьяна Ивановна

Рецензент: профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ
им. В. И. Разумовского

Минздрава России доктор медицинских наук

/  / Салина Татьяна Юрьевна

Почтовый адрес: 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112, телефон: (8452)
27-33-70, E-mail: meduniv@sgmu.ru

Подписи

ЗАВЕРЯЮ:
Начальник ОК СГМУ

