



**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**  
федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение  
высшего образования  
**«Ростовский государственный  
медицинский университет»**  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России)  
344022, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29  
Телефоны: (863)250-42-00, 250-40-65 Факс(863)201-43-90  
Email: [okt@rostgmu.ru](mailto:okt@rostgmu.ru) <http://www.rostgmu.ru>  
ОКПО 01896857 ОГРН 1026103165736  
ИНН/КПП 6163032850//616301001

№ \_\_\_\_\_  
На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

«УТВЕРЖДАЮ»

И.о. ректора ФГБОУ ВО РостГМУ  
Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор  
С. В. ШЛЫК



02 2019 года

#### Отзыв

ведущей организации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертацию Михайловского Алексея Модестовича «Патоморфоз туберкулеза при его сочетании с сахарным диабетом, ВИЧ-инфекцией и злокачественными новообразованиями», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия.

**Актуальность темы.** Актуальность темы исследования обусловлена тем, что Оренбургская область, несмотря на значительное улучшение основных эпидемиологических показателей, остается достаточно неблагоприятным регионом по туберкулезу. Это связано с увеличением числа больных лекарственно-устойчивым туберкулезом, а так же с нарастанием частоты встречаемости остро прогрессирующих форм туберкулеза у больных с сочетанной патологией туберкулеза и ВИЧ-инфекции, сахарного диабета и злокачественных новообразований. Значительное эпидемиологическое

неблагополучие по туберкулезу, связанное с распространением ВИЧ-инфекции в регионе, определяют рост сочетанной патологии туберкулеза и ВИЧ-инфекции, что изменило как клиническую картину, так и морфологическое проявление туберкулеза. Характерной особенностью области является высокая распространенность сахарного диабета и онкологической патологии. На фоне существования большого ядра туберкулезной инфекции в регионе сочетанная патология сахарного диабета и онкологических заболеваний с туберкулезом довольно распространена. У больных сочетанной патологией туберкулеза и ВИЧ-инфекции (ТБ/ВИЧ), туберкулеза и сахарного диабета (ТБ/СД), а также туберкулеза и злокачественных новообразований (ТБ/ЗНО) отмечаются трудности в диагностике туберкулеза, достаточно тяжелое его течение и малоэффективная терапия, а также высокая смертность. Актуальность данного исследования обоснована тем, что фундаментальных исследований в сравнительном аспекте эпидемиологии, клиники и морфологии туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией, сахарным диабетом и злокачественными новообразованиями в Оренбургской области не проводилось. Таким образом, избранная тема диссертационной работы Михайловского Алексея Модестовича, представляет большой интерес, так как изучение патоморфоза туберкулеза у больных с сочетанной патологией позволит разработать системный подход и эффективные мероприятия по ранней диагностике, лечению и снижению смертности от туберкулеза в регионе, что имеет особое теоретическое и практическое значение.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, достоверность полученных данных.** При подготовке и проведении диссертационного исследования соискателем был проведен математический анализ: корреляционный анализ для определения парных обусловленностей и факторный анализ для определения групповых обусловленностей эпидемиологических параметров. При решении задач, связанных с поиском оптимальных условий протекания сложных многопараметрических процессов, автор использовал полиномиальные математические модели процесса.

Проведенный математический анализ динамики развития эпидемической ситуации с применением корреляционного и факторного анализа, а также определение количественных обусловленностей, полученных по вкладам в регрессионных моделях, показал основные эпидемиологические показатели и позволил минимизировать количество оцениваемых факторов. Достоверность полученных результатов подтверждается объемом клинико-лабораторных исследований у 868 больных, использованием необходимых методов диагностики, соответствующих поставленным задачам, и применением современных методов статистического анализа. Строгий отбор больных по критериям включения/исключения, а также детальная обработка данных пациентов подтверждает надежность полученных результатов. Это позволяет заключить, что научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, научно обоснованы.

**Научная новизна исследования.** В работе впервые в сравнительном аспекте изучена эпидемическая ситуация по туберкулезу в Оренбургской области за последние 25 лет с учетом факторов, осложняющих течение: ВИЧ-инфекции, сахарного диабета и злокачественных новообразований. Впервые проведен математический многофакторный анализ обусловленности эпидемиологических факторов, что позволило выявить причины неблагоприятной эпидемической обстановки в регионе. Впервые оценена роль сопутствующей инфекционной патологии у больных ТБ/ВИЧ и ее влияние на прогрессирование туберкулеза, установлены роль сопутствующей микобактериальной инфекции у больных ТБ/ВИЧ и критерии морфологической диагностики микобактериозов, а также причины смерти при одновременном сочетании туберкулеза, ВИЧ-инфекции и микобактериозов. Впервые показано, что выраженная патология сосудистого русла легких, наблюдаемая у больных ТБ/СД, влияет на прогрессирование специфического процесса. Впервые установлено, что метастазы опухолей из других паренхиматозных органов в легкие, оказывают выраженное влияние на проницаемость сосудистой стенки, что приводит к развитию экссудативно-некротических изменений в легочной паренхиме и прогрессированию туберкулеза. Впервые показаны наиболее

частые причины смерти у больных туберкулезом при сочетании с сахарным диабетом, при одновременном сочетании с ВИЧ-инфекцией и сахарным диабетом, а также при сочетании со злокачественными новообразованиями.

**Значимость, полученных автором результатов для развития соответствующей отрасли науки.** Результаты диссертационной работы имеют большую как теоретическую, так и практическую значимость. Теоретическая значимость представлена новой методологией изучения факторов, неблагоприятно влияющих на эпидемическую ситуацию по туберкулезу в Оренбургской области, что позволило выявить причины более низких темпов снижения заболеваемости, распространенности и смертности от туберкулеза в регионе по сравнению с общероссийскими показателями. Практическая значимость заключается в том, что автором выявлены и проанализированы во временном промежутке факторы, отрицательно влияющие на эпидемическую ситуацию по туберкулезу в Оренбургской области. Примененные автором методы математического анализа позволили минимизировать количество эпидемиологических показателей для оценки эпидемической ситуации по данному заболеванию в регионе. Выявленные клинико-морфологические особенности туберкулеза при его сочетании с ВИЧ-инфекцией, с сахарным диабетом, при одновременном сочетании туберкулеза с ВИЧ-инфекцией и сахарным диабетом, а также при сочетании туберкулеза со злокачественными новообразованиями позволили предложить научно-обоснованные рекомендации по обследованию больных туберкулезом с учетом особенностей его патоморфоза в Оренбургской области. Применение такого системного подхода дает возможность выявить и в других территориях России неблагоприятных факторов, влияющих на эпидемиологическую обстановку. Результаты исследования внедрены в практику работы ГБУЗ «Оренбургский областной клинический противотуберкулезный диспансер», ГБУЗ «Оренбургский городской клинический противотуберкулезный диспансер» и используются в учебном процессе на кафедре фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России.

**Общая характеристика работы.** Диссертационное исследование выполнено в ФГБНУ «ЦНИИТ». Работа изложена на 258 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов, 3-х глав результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 363 источников, в том числе 142 иностранных. Диссертация хорошо иллюстрирована 42 рисунками и документирована 57 таблицами. Диссертация построена по классическому варианту. Во введении обоснована актуальность темы. Корректно изложены цель и задачи исследования. Обзор литературы полностью отражает современное состояние проблемы. Для решения поставленных в работе задач проведено 868 патоморфологических исследований пациентов, умерших в противотуберкулезных медицинских учреждениях Оренбургской области с 2012 по 2016 г.г. Для изучения брались только летальные случаи, так как посмертное морфологическое, гистологическое, гистохимическое, бактериологическое, иммуногистохимическое, вирусологическое и молекулярно-генетическое исследования позволяло наиболее точно выявить все патологические процессы в организме и верифицировать ту или иную патологию. Проводилась ретроспективная оценка клинических проявлений заболевания. В разработку были взяты следующие группы пациентов:

1. 562 больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции (группа ТБ/ВИЧ);
2. 102 больных с сочетанием туберкулеза и сахарного диабета (группа ТБ/СД);
3. 32 больных с сочетанием туберкулеза, сахарного диабета и ВИЧ-инфекции (группа ТБ/СД/ВИЧ);
4. 38 больных с сочетанием туберкулеза и злокачественных новообразований (группа ТБ/ЗНО);
5. 134 больных с распространенными, прогрессирующими формами туберкулеза без сопутствующих ВИЧ-инфекции, сахарного диабета и онкологической патологии (группа ТБ).

Клинико-морфологическая характеристика приведенных наблюдений выполнена с исчерпывающей полнотой. Широкий спектр использованных в работе современных клинических, морфологических и лабораторных методов исследования соответствует поставленным задачам. Результаты исследования тщательно проанализированы, что обеспечивает объективность сформулированных выводов. Весь полученный в ходе исследования фактический материал статистически обработан корректно. Учитывались результаты с уровнем статистической надежности ( $p < 0,05$ ). Установлены особенности клинического течения туберкулеза во всех группах больных, показана роль ко-инфекций (бактериальные пневмонии, микозы, микобактериозы) в появлении экссудативно-некротической реакции, что являлось непосредственной причиной смерти у больных ТБ/ВИЧ. Выявлено, что у больных ТБ/СД, ТБ/СД/ВИЧ прогрессирование туберкулеза связано с системной сосудистой реакцией и преобладанием экссудативно-некротическим воспалением над продуктивным. Важным наблюдением явилось выявление опухолей в группе больных ТБ/ЗНО в зонах фиброза, что в большинстве случаев было причиной смерти. Работа хорошо иллюстрирована качественными рисунками, таблицами и графиками. Особую ценность представляет обзор литературы, который включает в себя 363 работы, из которых 220 отечественных и 143 зарубежных авторов и охватывает проблему распространенности микобактериальных инфекций, а также вопросы изучения современного патоморфоза туберкулеза. Высокая степень достоверности полученных результатов подтверждается достаточным объемом клинического материала, высоким методическим уровнем исследования, а также применением соответствующих методов статистической обработки данных. Диссертация написана самостоятельно, обладает единой внутренней концепцией, изложена понятным языком и хорошо иллюстрирована. Выводы диссертации отвечают поставленным в работе задачам и полностью вытекают из полученных материалов. Основные положения диссертации обсуждены на зарубежных и российских конференциях и конгрессах. По теме диссертации опубликовано 49 печатных работ, в том числе 18 работы в изданиях,

рекомендованных ВАК РФ. Автореферат работы имеет традиционную структуру и полностью соответствует содержанию диссертации. Принципиальных замечаний по диссертационной работе и автореферату Михайловского А.М. нет.

**Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.** Представляется целесообразным использование полученных данных в практической деятельности медицинских организаций по профилю «Фтизиатрия» для многофакторной оценки эпидемиологической ситуации в конкретном регионе, с учетом патоморфоза туберкулеза с сочетанной патологией. Разработанный автором системный подход позволит повысить эффективность диагностики, лечения туберкулеза и снизит смертность от данной патологии. Результаты диссертационного исследования Михайловского А.М. могут быть рекомендованы для включения в учебные программы по фтизиатрии и смежным специальностям (эпидемиологии, инфекционных болезней, эндокринологии, онкологии, организации здравоохранения). Можно рекомендовать по материалам диссертации написать монографию и учебное пособие для врачей.

**Заключение.** Диссертационная работа Михайловского Алексея Модестовича «Патоморфоз туберкулеза при его сочетании с сахарным диабетом, ВИЧ-инфекцией и злокачественными новообразованиями в Оренбургской области» представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.16 - фтизиатрия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, решена актуальная научная проблема, – предложен новый системный подход по совершенствованию диагностики туберкулеза в условиях его патоморфоза, в сочетании с другими заболеваниями, имеющая важное значение для развития науки и фтизиатрии в частности. По своей актуальности, практической значимости, новизне полученных результатов, объему и репрезентативности материала представленная работа имеет важное социально-экономическое значение, что соответствует требованиям п. 9 Положения "О порядке присуждения ученых

степеней", утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (редакция от 1 октября 2018 года №1168), предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор Михайловский Алексей Модестович заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия. Диссертация и отзыв на нее обсуждены на заседании кафедры туберкулеза ФГБОУ ВО Ростовского государственного медицинского университета Минздрава России 14 февраля 2019 года, протокол № 13.

Заведующий кафедрой туберкулеза  
федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Ростовский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России)

доктор медицинских наук, профессор  Шовкун Людмила Анатольевна

Подпись проф. Л.А.Шовкун заверяю:

Ученый секретарь ученого совета  
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России  
доктор медицинских наук, доцент



Сапронова Наталия Германовна

Федеральное государственное бюджетное образовательного учреждения  
высшего образования «Ростовский государственный медицинский  
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

344022, Российская Федерация, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону,  
переулок Нахичеванский, д. 29 Телефон 8 (863) 263-44-07.

Электронный адрес: [Lshovkun@mail.ru](mailto:Lshovkun@mail.ru)