

## ОТЗЫВ

официального оппонента, заведующего кафедрой фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора Елены Александровны Бородулиной на диссертацию Таххан Абдулраззак на тему: «Особенности течения и эффективность лечения больных деструктивным инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких в зависимости от уровня содержания неоптерина и RANTES в сыворотке крови», представленную к официальной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

### 3.1.26. Фтизиатрия

**Актуальность.** Особенностью течения туберкулеза в современных условиях является изменение патоморфоза воспаления. Все реже встречаются ограниченные формы туберкулеза с продуктивным типом воспаления. Не смотря на повышение охвата населения флюорографическими осмотрами, очаговый туберкулез занимает маленькую нишу в общей структуре форм. Формы со склонностью к экссудативному типу воспаления, распаду легочной ткани, такие как инфильтративный и диссеминированный туберкулез составляют до 80% среди впервые выявленных случаев. Туберкулез с изначальной склонностью к деструкции и низкой эффективностью лечения является предпосылкой для формирования запущенных процессов. Диссертационная работа Таххан Абдулраззак посвящена поиску новых возможностей диагностики остроты течения туберкулеза и повышению эффективности лечения. Для этого диссертант предлагает новый подход, изучить содержание в сыворотке крови маркера воспаления и иммунного ответа «неоптерин» и цитокина «RANTES».

Неоптерин синтезируется макрофагами и моноцитами под действием гамма-интерферона, высвобождается при наличии внутриклеточных инфекций и связан с системным воспалительным ответом. RANTES

секретируется нормальными Т-лимфоцитами и экспрессируется при активации клеточного ответа. Выбранные маркеры актуальны для *Mycobacterium tuberculosis* и могут быть потенциально включены в диагностический ряд для определения степени выраженности иммунных нарушений и воспалительного ответа при туберкулезе.

В случае выявления изменений, автор предлагает включить в схему лечения препараты воздействующие на выявленные изменения, гамма-D-глутамил-триптофан натрия и глутамил-цистеинил-глицин динатрия, относящиеся к иммуномодулирующим препаратам. Тема актуальна и соответствует современной стратегии России по разработке новых подходов к лечению туберкулеза.

**Целью исследования** явилось совершенствование диагностики острого прогрессирования туберкулеза и повышение эффективности лечения больных деструктивным инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких с помощью оценки содержания в сыворотке крови неоптерина и RANTES и индивидуальных подходов к применению патогенетической терапии.

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

В диссертации присутствует традиционное построение работы, соответствующее современным требованиям. Для достижения поставленной цели сформулировано 4 задачи: В дизайне запланировано 5 этапов, представленных в виде схемы с подробным описанием исследования, содержание неоптерина и RANTES изучалось в сыворотке крови у 73 больных с остропрогрессирующими формами и без, в начале заболевания и через 6 месяцев, при выявлении значимых изменений в схему лечения включались иммуностимулирующие препараты для коррекции нарушений. При создании новых подходов диагностики и лечения остропрогрессирующего туберкулеза с включением в схему иммуномодуляторов достигалась большая эффективность.

Для проведения исследования использованы классические методы, позволяющие реализовать поставленные задачи. Объем материала позволил автору сформировать положения, выносимые на защиту, сделать научно-обоснованные выводы, которые вытекают из содержания и отражают сущность диссертационного исследования. Практические рекомендации обоснованы.

#### **Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций.**

Достоверность полученных материалов обеспечена достаточным объемом проанализированных данных, объем выборки достаточен. После изучения особенностей эпидемиологии и эффективности лечения деструктивных форм туберкулеза легких в Ярославской области отобрано 310 впервые выявленных больных и сформировано две группы больных: 198 больных без признаков острого прогрессирования и 112 - с признаками острого прогрессирования. Содержание неоптерина и RANTES определялось в сыворотке крови у 73 впервые выявленных больных. Для контроля проводились анализы у здоровых доноров. Мониторинг общеклинических, лабораторных, рентгенологических показателей и уровней неоптерина и RANTES проводили через 6 месяцев у 58 больных для оценки динамики процесса и у остальных на фоне проведения иммунокоррекции выбранными препаратами. Иллюстративный материал, отражающий результаты содержит 17 таблиц и 17 рисунков. Результаты исследования подтверждены клиническими примерами, подробно изложенными в работе. На защиту вынесены 4 положения. Положения, выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам диссертационного исследования.

#### **Научная новизна исследования и полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации.**

Выявление среди впервые выявленных больных туберкулезом с запущенными формами негативно сказывается как на эпидемиологии, так и эффективности лечения. Диссертант подтверждает это на примере Ярославской области. Для диагностики острого прогрессирования у

пациентов с впервые выявленным инфильтративным и диссеминированным туберкулезом изучены уровни неоптерина и RANTES и установлена прямая корреляционная зависимость, что позволило автору отнести повышение уровня неоптерина и RANTES к прогнозу деструктивного процесса. Автором впервые показано, что включение в комплексное лечение этих больных гамма-D-глутамил-триптофан натрия при высоком уровне неоптерина (более 26,5 нмоль/л) и глутамил-цистеинил-глицин динатрия при низком уровне неоптерина (менее 9,6 нмоль/л) позволяет восстановить показатели неоптерина и RANTES к 6 месяцам и улучшить результаты лечения. На основании результатов исследования впервые разработан научно-обоснованный алгоритм диагностики острого прогрессирования туберкулезного процесса в легких с использованием неоптерина и RANTES, а также применения индивидуальной схемы патогенетической терапии в схемах противотуберкулезной терапии.

**Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов.** В работе подтверждается негативное влияние на эпидемический процесс и низкие результаты лечения выявленных остро прогрессирующих форм туберкулеза среди впервые выявленных больных. Установлена в патогенезе воспаления роль неоптерина и RANTES в сыворотке крови как маркеров воспаления, выявлена прямая корреляция уровня неоптерина и RANTES с прогрессированием, обоснована необходимость иммунокоррекции при наличии признаков острого прогрессирования. Важным практическим результатом работы явился разработанный автором алгоритм диагностики и индивидуализированных подходов к лечению.

Результаты исследования апробированы и внедрены в практику работы ГБУЗ ЯО «Ярославская областная клиническая туберкулезная больница», используются в учебном процессе на кафедре фтизиатрии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» МЗ РФ, курсах повышения квалификации врачей фтизиатров.

## **Оценка содержания диссертации.**

Диссертационная работа построена по традиционному плану, написана на 147 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы материалы и методы исследования, трех глав с результатами собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы.

В разделе «Введение» обоснована актуальность темы диссертационного исследования, сформулированы задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту, апробация результатов, внедрение исследований, а также сведения о структуре и объеме диссертации.

Обзор литературы изложен на 29 страницах, состоит из пяти разделов, включает 163 источника, из них 120 отечественных и 43 зарубежных авторов. Представлена характеристика эпидемической ситуации по туберкулезу в России в 2010-2021гг., эффективность лечения больных деструктивными формами туберкулеза легких, сведения о клинико-морфологических особенностях инфильтративного и диссеминированного деструктивного туберкулеза легких, протекающего с острым прогрессированием.

Представлены сведения о применении лабораторных показателей содержания в сыворотке крови неоптерина и RANTES в диагностике инфекционно - воспалительных заболеваний и туберкулеза и показаны теоретические предпосылки для применения исследуемых показателей для оценки остроты течения туберкулеза. В качестве иммуномодуляторов рассматриваются препараты гамма-D-глутамил-триптофан натрия и глутамил-цистеинил-глицин динатрия. Вопросам изучения этих процессов при глубоком иммунодефиците посвящена данная работа.

Во **2-й главе** представлен дизайн и этапы исследования, отражены подходы к формированию групп больных, критерии включения и исключения в исследование. Определены клинические, рентгенологические и лабораторные признаки острого прогрессирования для формирования групп

исследования. Методы исследования и лечения изложены достаточно подробно и доступно. Оценку эффективности проводимого лечения, включая иммунотерапию проводили по конечному результату, а именно исходам заболевания, излечению, формированию хронических деструктивных форм или летальному исходу.

**Глава 3** диссертации посвящена изучению особенностей диагностики и эффективности лечения деструктивного туберкулеза легких в когорте впервые выявленных больных в Ярославской области. В разделе представлены данные статистики, что нельзя назвать результатами собственных наблюдений автора, но данные позволяют понять актуальность исследования. Ситуация по туберкулезу в Ярославской области в целом лучше многих регионов, меньше ЛУ МБТ, значительно ниже распространенность ВИЧ-инфекции, как в целом, так и у впервые выявленных пациентов с туберкулезом. В работе показано, что в регионе возрастает доля умерших от туберкулеза до года, сохраняется на уровне 11% умерших от туберкулеза, не состоящих ранее на учете у фтизиатра. Суммарно показатель умерших до года составил почти половину 49,7% от числа умерших от активного туберкулеза. Автор делает вывод, что они имели остропрогрессирующее течение туберкулеза. Низкие результаты лечения по закрытию полостей распада в Ярославской области при высоком показателе абацилирования обнаруживают не только несвоевременную диагностику, но и неблагоприятную характеристику туберкулезного процесса у больных, которые начинают лечение, а также недостаточность самого лечения для закрытия полостей распада и достижения излечения. Результаты лечения по закрытию полостей распада и клиническому излечению остаются неудовлетворительными при высоком охвате населения профилактической флюорографией. Клиническое излечение достигнуто у 57,1% больных, хроническое течение у 31,0%. Прекращение бактериовыделения наступило в 78% наблюдений у больных в течение первого года лечения, но этот показатель не отражает истинной картины исходов заболевания, так как при

наблюдении в течение 24-36 месяцев неблагоприятное течение процесса в виде хронического течения и прогрессирования с летальными исходами имелось у 40% больных. Как распространенные, остро прогрессирующие формы туберкулеза легких могут составлять значимую часть от впервые выявленных больных? Вот в этом наблюдаются противоречия и скрытые проблемы, автор предлагает внести свой вклад в решение этих задач.

Тем не менее, автор провел когортное исследование 310 впервые выявленных больных деструктивными инфильтративным и диссеминированным туберкулезом, у которых в 36,1% установил признаки остро прогрессирующего процесса. При изучении эффективности лечения в группе остро прогрессирующих форм преобладало неблагоприятное течение и летальные исходы. Для установления остро прогрессирующего процесса были использованы критерии, выделенные Б.С.Кибриком и О.Г.Челноковой в 2005 году. Критерии острого прогрессирования деструктивных форм являются разработками коллектива кафедры и автор использовал их, так как до настоящего времени признаки определения прогрессирования на начальных этапах заболевания туберкулезом не отработаны. Почему при равных условиях изначально процесс протекает по разному? Это важный вопрос, который решает диссертант.

Из 112 больных, составивших группу с остро прогрессирующим процессом при выявлении, 43 (38,4%) пациента имели только рентгенологические и лабораторные признаки остро прогрессирующих форм и 69 (61,6%) - имели сочетание клинических, рентгенологических и лабораторных признаков. В таблице 6 представлены признаки остро прогрессирующего процесса при выявлении деструктивного туберкулеза, но нет группы без признаков острого прогрессирования (группа сравнения из 198 больных). Было бы нагляднее представить это в данной таблице и соответственно выделить критерии, позволяющие дифференцировать прогрессирование.

Автор не получил достаточной картины для подтверждения острого прогрессирования и решил найти дополнительные объективные критерии «остроты процесса». Для этого использовано наблюдение в течение срока лечения 24-36 месяцев, после чего по исходам заболевания отмечалось сохранение или отсутствие признаков острого прогрессирования (таблица 7). В группе с остро прогрессирующими формами у 61,6% были клинические, рентгенологические и лабораторные признаки, а у 38,4% случаев только рентгенологические и лабораторные критерии. Проведен поиск дополнительных объективных критериев диагностики с использованием показателей неоптерина и RANTES, чему посвящена следующая глава.

В 4 главе диссертации автор проводит клинико – лабораторные параллели при изучении содержания неоптерина и RANTES в сыворотке крови у 73 пациентов с деструктивным туберкулезом. Для исключения влияния сопутствующей патологии на результаты, в выборку не включали случаи с любой тяжелой сопутствующей патологией, с ВИЧ – инфекцией, с сахарным диабетом, другими инфекционно-воспалительными заболеваниями, системными заболеваниями, а также больных, лечившихся препаратами с иммуносупрессивным действием в течение двух лет до выявления туберкулеза. Большинство исследований указывают наличие этих соматических факторов риска у впервые выявленных больных, может они были не дообследованы в общей лечебной сети до этого.

Из групп взято примерно одинаковое количество: 36 больных с признаками, 37 больных без признаков острого прогрессирования. Получены статистически значимые отличия средних значений показателей по сравнению со здоровыми лицами у больных туберкулезом с признаками острого прогрессирования: содержание неоптерина  $37,90 \pm 8,96$  нмоль/л по сравнению с  $16,84 \pm 4,83$  и RANTES и  $90908,33 \pm 7694,81$  пг/мл по сравнению  $70235,17 \pm 6576,24$  соответственно ( $p < 0,05$ ), что позволило их отнести к диагностическим критериям остро прогрессирующего течения инфильтративного и диссеминированного туберкулеза при значениях



неоптерина выше 26,5 нмоль/л и RANTES более 83387 пг/мл. В данном анализе 95% ДИ не представлены в таблице, но присутствуют в описании (лучше было их представить в таблице).

Достоинством работы является корреляционный анализ содержания неоптерина и RANTES и клинических признаков (интоксикации  $r = 2,5$ ,  $r = 1,34$ , бронхолегочного синдрома  $r = 2,17$   $r = 1,05$ ). В обеих группах выявлена положительная корреляция средней силы между содержанием неоптерина с площадью инфильтрации ( $r=0,54$ ,  $r=0,51$ ) и сильная связь с площадью деструкции ( $r=0,83$ ,  $r=0,89$ ). Содержание субпопуляций лимфоцитов не имело статистически значимых отличий в исследуемых группах ( $p > 0,05$ ). Возможно, уровень лимфоцитов дает более поздний отклик, снижаясь при прогрессировании процесса, макрофагальное звено проявило бы себя раньше, как активатор изменений неоптерина.

Из лабораторных показателей гемограммы у пациентов с остро прогрессирующим течением отмечалось достоверное увеличение значений острофазовых лабораторных показателей СРБ  $42,00 \pm 11,5$  г/л и СОЭ  $29,46 \pm 5,83$  мм в час и по сравнению с группой больных обычным течением туберкулеза ( $p < 0,05$ ). Установлена положительная корреляционная зависимость средней силы между содержанием неоптерина у больных обеих групп и СОЭ ( $r=0,63$ ,  $r=0,52$ ) и высокая корреляция между неоптерином и СРБ ( $r=0,83$ ,  $r=0,69$ ); слабая положительная корреляция между уровнем RANTES и СОЭ ( $r=0,47$ ,  $r=0,35$ ) и RANTES и СРБ ( $r=0,37$ ,  $r=0,24$ ).

Приводится клинический пример с достаточно распространенной клинической ситуацией случая инфильтративного туберкулеза без выраженной клиники, где доказано затяжное течение, объяснимое гиперпродукцией неоптерина и RANTES

В 5 главе автор решает задачи использования данных динамики содержания неоптерина и RANTES в сыворотке крови через 6 месяцев для установления прогрессирования и возможности коррекции путем применения гамма-D-глутамил-триптофан натрия для стимуляции

клеточного иммунитета и глутамил-цистеинил-глицин динатрия для активации системы фагоцитоза. Для оценки их влияния используются показатели СОЭ и СРБ. Через 6 месяцев лечения концентрация неоптерина у больных остро прогрессирующими формами положительно со средней силой коррелировала со значениями СОЭ ( $r=0,52$ ) и с высокой силой с концентрацией СРБ ( $r=0,88$ ). Уровень неоптерина через 6 месяцев при остром прогрессировании был, в среднем, в 2 раза выше  $19,71 \pm 4,12$  нмоль/л, без признаков острого прогрессирования приближался к нормальным значениям  $9,72 \pm 2,14$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ). Содержание RANTES через 6 месяцев при остро прогрессирующих формах был не значимо выше данных без признаков острого прогрессирования. Автором сделан вывод о длительном сохранении нарушений клеточной активации у больных с остро прогрессирующими формами. Корреляционный анализ уровней неоптерина и RANTES показал прямые связи средней и высокой силы через 6 месяцев с размерами инфильтрации ( $r=0,52$   $r=0,64$ ) и деструкции ( $r=0,82$   $r=0,76$ ) в обеих группах. Автор предлагает учитывать уровни неоптерина и RANTES для определения остроты течения и прогноза торпидного течения на фоне проводимых режимов химиотерапии. Восстановление содержания неоптерина и RANTES коррелировало с положительными результатами лечения и достижением излечения в течение 24-36 месяцев у 87% больных против 19% больных контрольной группы без использования иммунотерапии.

Проведенное автором исследование доказало актуальность выделения у впервые выявленных пациентов с туберкулезом острого прогрессирования и подтвердило гипотезу об информативности использования показателей неоптерина и RANTES как дополнительных критериев оценки прогрессирования процесса и определения показаний для применения иммунопрепаратов в лечении.

**В обсуждении результатов** отражены все разделы диссертационного исследования. В современных условиях очевидна необходимость совершенствования индивидуальных подходов для прогнозирования течения

и персонифицированного лечения. Полученные автором данные показали, что больные туберкулезом при выявлении представляют собой неоднородную группу по характеристике воспалительного процесса при одинаковом диагнозе. Доказана необходимость персонифицированного подхода к определению остроты течения и применения патогенетической терапии при деструктивном инфильтративном и диссеминированном туберкулезе.

Выводы и практические рекомендации соответствуют цели, задачам и вытекают из данных, полученных в результате научного исследования. Практические рекомендации сформулированы согласно полученным результатам, они апробированы и могут быть широко использованы в практической работе. Работа дополнена алгоритмами диагностики острого прогрессирования и выбора тактики лечения у больных инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких.

**Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.** Результаты исследования могут использоваться в учреждениях противотуберкулезной службы, где есть лабораторная служба, использующая методы иммуноферментного анализа, для включения определения неоптерина и RANTES в сыворотке крови до назначения лечения и мониторинга. Полученные автором данные могут использоваться в учебном процессе для последипломного образования врачей фтизиатров.

**Личный вклад** автора заключается в планировании, организации и проведении исследования, формулировке цели, реализации поставленных задач, написании текста диссертации. Материалы диссертации достаточно апробированы, представлены на научных конференциях Российского уровня. По материалам диссертации опубликовано 7 работ, в том числе 5 в научных журналах и изданиях, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации.

Диссертационная работа соответствует плану НИР ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России в рамках научно-исследовательской работы «Особенности течения и эффективность лечения деструктивного туберкулеза легких в зависимости от содержания неоптерина и RANTES в сыворотке крови» (номер госрегистрации: 121091700048-3).

Автореферат диссертационной работы несколько превышает требуемый объем к его оформлению, содержание отражает диссертацию.

В ходе работы с диссертацией возникли вопросы.

1. Были ли в группах изучения ВИЧ-инфицированные?
2. Среди пациентов без прогрессирования туберкулеза, из 11 случаев умерло от других причин 10, какие причины смерти были у них?
3. Чем обусловлен набор показателей для оценки динамики процесса при использовании иммуномодуляторов?

Вопросы и замечания, сделанные в процессе изучения работы, не являются значимыми и не умаляют достоинств данной диссертации.

### **Заключение**

Диссертация Таххан Абдулраззак на тему: «Особенности течения и эффективность лечения больных деструктивным инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких в зависимости от уровня содержания неоптерина и RANTES в сыворотке крови», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача по совершенствованию диагностики острого прогрессирования туберкулеза и повышения эффективности лечения больных деструктивным инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких с применением индивидуальной патогенетической терапии, основанной на оценке содержания в сыворотке крови неоптерина и RANTES на момент начала лечения, что имеет существенное значение для медицинской науки и фтизиатрии, в частности.

