

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Човдурбаева Нурпейса Жумабаевича «Совершенствование диагностики и лечения туберкулеза периферических лимфатических узлов», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – Фтизиатрия.

1. Актуальность темы исследования и связь ее с общенаучными и государственными задачами.

Диссертационная работа Човдурбаева Н.Ж. посвящена одной из актуальных проблем современной фтизиатрии – диагностике и лечению одной из широко встречаемой форм внелегочного туберкулеза – специфическому поражению периферических лимфатических узлов. Актуальность данной темы обусловлена в значительной степени тем, что в последнее десятилетие как во всем мире, так и в Казахстане, отмечается неуклонное увеличение заболеваемости нозологиями, приводящими к иммунодефицитным состояниям и создающими фон для широкого распространения туберкулеза различной локализации. Прежде всего к ним относится эпидемия ВИЧ\СПИД, а также широкое распространение сахарного диабета и аутоиммунных заболеваний. Так, по данным Крутько В.С. с соавторами (2011) и Потейко П.И. с соавторами (2014) в условиях эпидемии ВИЧ в Украине число случаев туберкулезного поражения периферических лимфоузлов увеличилось с 0,25% до 10,0%. В РК в настоящее время заболеваемость ВИЧ колеблется от 9,2 случаев на 100 тыс. населения (в Кызылординской области) до 216,5 (в Павлодарской области). Не менее тревожной является ситуация с широким распространением сахарного диабета и аутоиммунных заболеваний. В этих условиях значительно возрастает значимость разработки новых подходов к диагностике и лечению туберкулеза периферических лимфоузлов, выявление специфического характера которых представляет до сих пор значительные трудности, а эффективность лечения – недостаточно высокой.

В последние 10 лет в РК не проводилось больших научных исследований, посвященных вопросам туберкулеза периферических лимфоузлов. Между тем, в стране появились новые ускоренные молекулярно-генетические методы диагностики туберкулеза, а также новые подходы к его лечению, место которых и возможность использования при специфическом поражении периферических лимфоузлов, практически не разработаны. Особую значимость эти вопросы приобретают в условиях

реформирования здравоохранения в РК, которые предусматривают широкое вовлечение в диагностику и лечение как легочных, так и внелегочных форм туберкулеза врачей ПМСП.

2. Научные результаты в рамках требования к диссертациям (п.2.10 «Положения о порядке присуждения ученых степеней Высшей аттестационной Комиссии Кыргызской Республики»).

Научные результаты, полученные диссертантом в ходе проведенных исследований, изложены в основных положениях диссертации, выносимых на защиту.

В диссертационной работе изучена эпидемиологическая ситуация по внелегочному туберкулезу в Казахстане за 6 лет (с 2010г. по 2015г.), проведен статистический анализ эпидемиологических показателей с применением анализа временных рядов, на основании которых построена регрессионная модель распространения в РК туберкулеза внелегочной локализации с экстраполяцией показателей заболеваемости на ближайшие 2 года; дана подробная характеристика клинических и морфологических особенностей туберкулеза периферических лимфоузлов в современных условиях, послуживших основанием для разработки новых подходов к верификации диагноза путем применения атравматической иглы для пункционной биопсии. Это позволило достоверно повысить уровень морфологической верификации туберкулеза, а также применить молекулярно-генетические методы выявления МБТ и, тем самым, успешно решить сложные вопросы диагностики и дифференциальной диагностики туберкулеза внелегочной локализации. В ходе исследования также был предложен усовершенствованный метод лечения периферических лимфоузлов путем направленной лимфотропной терапии изониазидом, а также изучена динамика иммунологических показателей (CD4+ и CD8+ клеток) и цитокинов (IL-1 β , IL-2, IFN γ , TNF α) при ее проведении.

3. Степень обоснованности и достоверности результатов (научных положений), выводов и заключения соискателя, сформулированных в диссертации.

В диссертационной работе Човдурбаева Н.Ж. использован большой клиническо-иммунологический, морфологический и эпидемиологический материал, который в ходе работы обрабатывался с использованием современных статистических подходов и методов. Это обеспечило высокую достоверность полученных результатов, которые полностью соответствуют цели работы.

Поставленные в диссертации задачи выполнены полностью.

Научные результаты диссертации сформулированы в пяти выводах.

Первый вывод диссертационной работы сделан на основании статистического изучения заболеваемости внелегочным туберкулезом в РК за 6 лет. При этом анализировались не только республиканские показатели, но и проведен подробный анализ заболеваемости в разрезе регионов страны с выделением эпидемиологических особенностей поражения периферических лимфоузлов среди различных групп населения (по полу и возрасту). Это позволило получить достоверные данные о распространении изучаемой патологии, выделить основной тренд развития эпидемиологической ситуации и его аналитическую форму, что позволило провести экстраполяцию заболеваемости внелегочными формами туберкулеза в РК на ближайшие 2 года.

Во-втором выводе диссертации представлены данные о клинических особенностях течения туберкулеза периферических лимфоузлов в современных условиях. Показан высокий уровень развития абсцедирующих (32,6%) и свищевых (21,6%) форм заболевания, выявлен высокий процент поражения женщин (60,4%).

В третьем выводе представлены результаты применения с целью диагностики атравматической иглы для пункционной биопсии, что позволило решить проблему верификации диагноза с использованием гистологических и молекулярно-генетических методов исследования биоптата, недоступных при обычном исследовании.

В четвертом выводе описаны исследования и их результаты по изучению эффективности направленного лимфотропного введения изониазида. На большом клиническом материале показана высокая эффективность и безопасность данного лечебного мероприятия, позволяющего предотвратить развитие абсцедирования лимфоузлов в 41,8% случаев и быстрого регресса их размеров в ходе лечения.

В пятом выводе представлен материал по изучению иммунного статуса и цитокинового профиля у больных с туберкулезом периферических лимфоузлов. Получены данные о значительных и длительных изменениях в клеточном иммунитете, подтвержденные нарушениями в выделяемых Т-лимфоцитами медиаторах-цитокинах.

Таким образом, полученные автором в ходе исследования результаты основаны на достаточном объеме исследованного материала, обработаны с применением современных методов исследования и статистической обработки, в связи с чем обладают высокой степенью новизны, достоверности и практической значимости. Все выводы, положения и

рекомендации, полученные и сформулированные автором в ходе работы, являются обоснованными, новыми и соответствующими поставленной цели и задачам.

Таким образом, Човдурбаевым Н.Ж. в ходе работы был получен ответ на все поставленные исследованием задачи, и, следовательно, достигнута его цель.

4. Степень новизны научных результатов (положений), выводов и заключения соискателя, сформулированных в диссертации.

Диссертантом впервые изучена эпидемиологическая ситуация по внелегочному туберкулезу в РК и его регионах с использованием анализа временных рядов, разработана математическая аналитическая модель изменения уровня заболеваемости в стране, позволяющая прогнозировать дальнейшее развитие эпидемиологических показателей в ближайшие 2 года. Показано, что в стране отмечается высокий уровень поражения внелегочным туберкулезом детей, который в среднем в 4,3 раза превышает аналогичный показатель среди взрослых. В ходе исследования выявлена слабая тенденция на его снижение (в среднем на -0,5%) среди детей, тогда как среди взрослых удельный вес данной патологии, наоборот, имел тенденцию к повышению в среднем на +2,95%. Разработанная регрессионная модель позволяет прогнозировать снижение удельного веса внелегочного туберкулеза в Казахстане в ближайшие годы при сохранении имеющихся условий.

Усовершенствована игла для пункционной биопсии (инновационный патент №67431), позволяющая получать ранее недоступный для исследования биоптат из пораженных лимфоузлов малотравматичным методом, не оставляющим обезображивающих рубцов на шее и других местах.

Впервые описаны клинические и морфологические особенности ТПЛУ в современных условиях с присущей им высокой степенью абсцедирования (32,6%), выявлены современные гендерные отличия с поражением в 60,4% случаев женщин молодого возраста. Эти данные послужили основанием для разработки усовершенствованного лимфотропного способа введения 10% раствора изониазида при туберкулезе подмышечных лимфоузлов в пораженную конечность (инновационный патент №67440), благодаря чему обеспечивалась направленная доставка противотуберкулезного препарата в пораженный лимфоузел. Высокая клиническая эффективность данного лечебного мероприятия подтверждена быстрым регрессом размеров пораженных лимфоузлов и клиническим улучшением.

Получены новые данные о длительных нарушениях в системе клеточного иммунитета у больных с ТПЛУ, а также выделяемых Т-лимфоцитами регуляторных цитокинов. Заслуживает внимания факт сохранения разнонаправленных изменений в содержании цитокинов при лечении: к концу интенсивной фазы было отмечено достоверное снижение только со стороны провоспалительного цитокина IL-1 β , тогда как остальные медиаторы остались в выявленных пределах.

5. Оценка внутреннего единства полученных результатов.

Диссертационное исследование характеризуется внутренним единством, обеспеченным логикой планирования и преподнесения материала исследований, а также способом его изложения. Использовались современные подходы к представлению полученных результатов, подтвержденными не только статистическими таблицами, но и иллюстрированными диаграммами, облегчающими восприятие научного материала и его интерпретацию.

В работе хорошо видна логическая структура, которая определяется последовательным подходом к изложению полученных данных, их четким соответствием цели исследования и задачам, а также логически вытекающих из выводов предшествующих глав.

Структура диссертации построена по традиционному плану. Все разделы взаимосвязаны и обоснованно вытекают один из другого. Итоги проведенного исследования позволяют положительно оценить научную и практическую значимость работы.

6. Подтверждение опубликования основных положений, результатов, выводов и заключения диссертации.

Основные положения, результаты, выводы и заключение диссертации отражены в 12 печатных работах, из которых 4 опубликованы в рецензируемых журналах, входящих в РИНЦ. Все статьи соответствуют установленным требованиям по научной информативности и стилю изложения.

7. Соответствие автореферата содержанию диссертации.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации и требованиям, согласно инструкции по его оформлению, установленным ВАК КР.

8. Соответствие содержания диссертации специальности, по которой представляется к защите.

Диссертационная работа соответствует специальности 14.01.16 – Фтизиатрия.

9. Недостатки по содержанию и оформлению диссертации.

Диссертация изложена на 125 страницах компьютерного набора и состоит из введения, обзора литературы, 3-х глав, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 24 таблицами и 20 рисунками, из которых 8 являются диаграммами. Библиографический указатель содержит 200 источников, из которых 130 являются русскоязычными и 70 - иностранных авторов.

В главе 3 «Распространенность внелегочного туберкулеза в республике Казахстан» диссертантом представлена регрессионная модель развития эпидемиологической ситуации по внелегочному туберкулезу в РК на 2016-2017гг. В данном уравнении использована точечная оценка предполагаемых случаев заболевания. Представляется, что более объективным параметром в этом случае выступала бы интервальная оценка, построенная с учетом ошибки исследования и определенной вероятностью. Также было бы интересно провести сравнение полученных прогнозных данных с республиканскими показателями за этот же период. В работе имеются многочисленные орфографические и стилистические ошибки, которые не снижают ценности изложенных научных материалов и не искажают его смысла. Существенных и принципиальных замечаний по оформлению и содержанию диссертации нет.

10. Соответствие диссертации предъявляемым требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК Кыргызской Республики».

Диссертационная работа Човдурбаева Нурпейса Жумабаевича «Совершенствование диагностики и лечения туберкулеза периферических лимфатический узлов», является законченным научно-исследовательским, квалифицированным трудом, выполненным на высоком методическом уровне. Она полностью соответствует требованиям ВАК КР, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.16 – «Фтизиатрия», а автор работы заслуживает
искомой степени кандидата медицинских наук.

Официальный оппонент:
доктор медицинских наук,
профессор, заведующая кафедрой
инфектологии КРМУ

Е.С. Белова