

ПРОТОКОЛ

Выписка из протокола № 1/1 заседания диссертационного совета Д.03.17.542 при КГМА им. И.К. Ахунбаева и КГМИП и ПК МЗ КР по предварительному рассмотрению диссертации Човдурбаева Н.Ж., представленной на соискание ученой степени к.м.н. по специальности 14.01.16. – фтизиатрия.

22 ноября 2017

г. Бишкек

Председатель: Адамбеков Д.А. – член-корр. НАН КР, д.м.н., профессор, председатель диссертационного совета.

Секретарь: Альджамбаева И.Ш. - к.м.н., доцент, ученый секретарь диссертационного совета.

Присутствовали:

1. Чубаков Т.Ч.- д.м.н., профессор, ректор КГМИП и ПК
2. Сабуров - д.б.н., профессор, профессор кафедры микробиологии КГМА им. И.К. Ахунбаева;
3. Абдылдаев Т.Т. – д.м.н., профессор, зав. курсом иммунологии, аллергологии КГМИП и ПК МЗ КР.
4. Иманалиева Ч.А. - д.м.н., профессор, координатор по здравоохранению Детского Фонда ООН в КР.
5. Кобзарь В.Н. – д.б.н., профессор, кафедра биологии КРСУ им. Б.Н.Ельцина
6. Ниязалиева М.С. к.м.н., доцент кафедры микробиологии КГМА им. И.К. Ахунбаева;
7. Тюменбаева Н.Б. – к.б.н., доцент КГУ им. И.Арабаева, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров.
8. Токтогонова А.А. – к.м.н., ведущий научный сотрудник НЦФ МЗ КР.
9. Турдумамбетова Г.К. – к.м.н., доцент, зав.каф. фтизиатрии КГМА им. И.К.Ахунбаева

Всего: 11 человек.

ПОВЕСТКА ДНЯ:

Предзащита и рассмотрение заключения экспертной комиссии по диссертационной работе соискателя Човдурбаева Нурпейса Жумабаевича на тему: «Совершенствование диагностики и лечения туберкулеза периферических лимфатических узлов» представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.16 - фтизиатрия.

Научный руководитель: д.м.н., профессор Исмаилов Ш.Ш.

Председатель: Уважаемые члены диссертационного совета! На заседании

присутствуют 10 из 16 членов диссертационного совета по предзащите кандидатской диссертации, в том числе:

- по специальности 14.01.16 – фтизиатрия - 4 члена совета;
- по специальности 14.03.09 – Клиническая иммунология и аллергология – 6 членов совета;

Кворум есть, в таком составе совет правомочен проводить предзащиту диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Позвольте заседание считать открытым.

Уважаемые коллеги сегодня у нас рассматривается диссертация Човдурбаева Нурпейса Жумабаевича на тему: «Совершенствование диагностики и лечения туберкулеза периферических лимфатических узлов» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.16 – фтизиатрия.

Работа выполнена в Национальном научном центре фтизиопульмонологии Республики Казахстан.

Есть ли вопросы по повестке дня? – Вопросов нет. Слово для оглашения биографических данных и представленных документов из личного дела Човдурбаева Нурпейса Жумабаевича предоставляется ученому секретарю.

Ученый секретарь: Уважаемые члены диссертационного совета! В деле Човдурбаева Н.Ж. имеются все необходимые документы согласно перечню документов, предоставляемых диссертантом в диссертационный совет. Все представленные документы и материалы предварительной экспертизы диссертационной работы соответствуют требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней» и «Положения о диссертационном совете» ВАК КР, скреплены гербовой печатью. Техническая экспертиза автореферата завершена.

Предварительное обсуждение (по месту выполнения работы) диссертационной работы Човдурбаева Н.Ж. проводили на:

1. Ученом совете Национального научного центра фтизиопульмонологии Республики Казахстан.

2. Рецензенты:

1. Калиева Л.К. – д.м.н., заведующая курсом кафедры акушерства и гинекологии №2 Казахского Национального Медицинского Университета им. С.Д. Асфендиярова (шифр по автореферату 14.01.16 – фтизиатрия);
2. Мукушев Н.Р. – к.м.н., руководитель группы мониторинга Межрайонного противотуберкулезного диспансера Управления здравоохранения г. Алматы (шифр по автореферату 14.01.16 – фтизиатрия).

Заключение: положительное, от **23.05.2017 г.**

3. Диссертационная работа рассмотрена экспертной комиссией диссертационного совета Д. 03.17.542 - в составе:

- 1) председателя: доктора медицинских наук, профессора Т.Ч. Чубакова;
- 2) членов комиссии: к.м.н., доцента Турдумамбетовой Г.К.; к.м.н. Токтогоновой А.А.

Заключение: положительное, от **17.11.2017** г.

Председатель: имеются ли вопросы по личному делу диссертанта? - Вопросов нет. Слово для доклада основных положений диссертации предоставляется Човдурбаеву Н.Ж.

СЛУШАЛИ: доклад соискателя Човдурбаева Н.Ж. по теме диссертации с демонстрацией слайдов (18 минут).

Човдурбаев Н.Ж.: Глубокоуважаемый председатель! Уважаемые члены диссертационного совета! Уважаемые коллеги. Разрешите предоставить вашему вниманию доклад на тему: «Совершенствование диагностики и лечения туберкулеза периферических лимфатических узлов».

(Слайд 1)

Разрешите представить диссертационную работу на тему **«Совершенствование диагностики и лечения туберкулеза периферических лимфатических узлов»**

Несмотря на положительную эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу в мире, в странах независимых государств (СНГ) и в Республике Казахстан (РК) в течение последних лет проблема своевременного выявления и лечения внелегочного туберкулеза (ВЛТ) продолжает оставаться актуальной в области здравоохранения и медицинской науки. В РК на сегодняшний день отмечается устойчивая тенденция к снижению заболеваемости туберкулезом. Однако на фоне относительного благополучия, удельный вес внелегочных форм туберкулеза в общей структуре заболеваемости составляет 15,7 %, а в других странах СНГ, например, в Российской Федерации, этот показатель составил 16,1%, а в Кыргызской Республике достигает до 27,5%. Однако многие вопросы в диагностике и лечения ТПЛУ требует уточнения и научного изучения.

(Слайд 2)

Цель нашего исследования - Совершенствование методов диагностики и лечения туберкулеза периферических лимфатических узлов путем направленной транспортировки противотуберкулезных препаратов в пораженную лимфоидную ткань.

(Слайд 3)

Для достижения поставленной цели нами решались следующие задачи:

➤ Провести анализ динамики эпидемиологических показателей заболеваемости по внелегочному туберкулезу в Республике, изучить его структуру, а также разработать модель тренда для прогноза последующих изменений.

➤ Дать клинико-морфологическую оценку особенностей ТПЛУ.

➤ Усовершенствовать хирургический подход к диагностике туберкулеза периферических лимфатических узлов путем создания атравматического метода пункционной биопсии.

➤ Разработать метод направленной транспортировки при туберкулезе подмышечных лимфоузлов путем лимфотропного введения изониазида.

➤ Изучить цитокиновый профиль (IL-1 β , IL-2, IFN γ , TNF α) и иммунологические особенности (CD4+ и CD8+ клеток) у больных с ТПЛУ.

(Слайд 4)

Наша **научная новизна** заключается в следующем:

1. Произведен анализ динамики эпидемиологических показателей по внелегочному туберкулезу в Республике Казахстан с 2010 года по 2015 год и разработана регрессионная модель, на основании которой можно ожидать снижения заболеваемости данной патологии в стране.

2. Дана клинико-морфологическая характеристика особенностей туберкулеза периферических лимфатических узлов.

3. Модифицирована модель атравматической иглы для пункционной биопсии (**Инновационный патент № 67431**), позволяющая широко использовать гистологическую верификацию специфического поражения периферических лимфатических узлов.

4. Доказано, что направленная транспортировка 10% раствора изониазида при введении в верхнюю треть внутренней поверхности плеча с пораженной стороны приводит к быстрой регрессии специфического воспаления в подмышечных лимфоузлах.

5. Изучен цитокиновый профиль (IL-1 β , IL-2, IFN γ , TNF α) больных с ТПЛУ, который к концу интенсивной фазы лечения изменялись разнонаправлено, а иммунный статус характеризовался достоверным снижением показателей CD4+клеток и повышением CD8+ клеток.

(Слайд 5)

Практическая значимость полученных результатов:

✚ Предложенная регрессионная модель позволит прогнозировать эпидемиологическую ситуацию по ВЛТ на ближайшие годы.

✚ Использование предложенной нами атравматической иглы для пункционной биопсии позволит на ранней стадии специфического поражения периферических лимфоузлов гистологически верифицировать характер поражения лимфоидной ткани.

✚ Разработанный метод направленной транспортировки при туберкулезе подмышечных лимфоузлов путем лимфотропного введения изониазида в течение месяца, успешно и результативно внедрен в клиническую практику, что доказывает ее эффективность.

(Слайд 6,7)

В результате решения поставленных задач были сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

1 Эпидемиологическая ситуация в РК по ВЛТ за исследуемый период (2010-2015гг.) остается напряженной, несмотря на ее улучшение. Показана, что в динамике абсолютное количество снизилось с 2126 до 1410 случаев. Однако удельный вес ВЛТ в общей заболеваемости возрос с 8,6% в 2010г. до 15,7% в 2015г. При этом основным контингентом больных являются дети, среди которых в среднем удельный вес составляет 56,1%, что в 4,3 раза превышает заболеваемость взрослых. В структуре основной клинической формой среди всех впервые выявленных больных являются специфические плевриты (56,4%). Разработанная регрессионная модель тренда абсолютного количества случаев ВЛТ показала предполагаемое снижение этого показателя в ближайшие 1-2 года.

2. Туберкулез периферических лимфатических узлов чаще всего выявлялся у женщин (60,4%), при этом в основном поражались шейные лимфоузлы (48,9%), а запущенная свищевая форма отмечалась в 21,7% случаев. Сочетанный процесс (с поражением легких) выявлялся в 32,5%.

3. Использование атравматической иглы для пункционной биопсии позволяет в 100% случаях проводить гистологическое и молекулярно-генетическое исследования при ТПЛУ, что значительно и достоверно повышает информативность метода пункционной биопсии (с 29,6 % до 62,8 % случаев).

4. Лимфотропное введение 10% раствора изониазида в дозе 3,0 мл в течение месяца в верхнюю треть внутренней поверхности плеча с пораженной стороны способствовало у 63,6 % больных быстрому (1-1,5 месяца) уменьшению размеров пораженных лимфоузлов.

5. Лимфотропное введение изониазида приводило к достоверному повышению содержания таких цитокинов как IL-1 β , IFN γ , TNF α к концу интенсивной фазы лечения, тогда как уровень IL-2 остался без изменений. Изменение иммунного статуса на фоне лечения у больных с ТПЛУ характеризовалось стойким и достоверным снижением клеточного иммунитета за счет уменьшения количества CD4 $^{+}$ клеток и увеличения CD8 $^{+}$ клеток (до 31,5% и 52,2% соответственно).

(Слайд 8) Материал и методы исследования

Данное научное исследование было выполнено на 410 больных с впервые выявленными формами ТПЛУ с сохраненной лекарственной чувствительностью в возрасте от 16 до 60 лет. Из них в основные группы

вошло 142, а в контрольные - 138 больных. В ходе исследования были использованы следующие методы:

- Эпидемиологическое наблюдение с созданием регрессионной модели развития эпидемиологической ситуации по ВЛТ;
- Хирургические методы диагностики ТПЛУ с помощью атравматической иглы;
- Гистологические, молекулярно-генетические и бактериологические методы исследования биоптата лимфоузлов;
- Изучение содержания цитокинов в периферической крови больных с ТПЛУ (IL-1 β , IL-2, IFN γ , TNF α);
- Иммунологические методы исследования клеточного иммунитета (CD 4 + и CD 8+ клеток в периферической крови) у этих же больных.

(Слайд 9) При изучении эпидемиологической ситуации мы сравнили изменения общей ситуации по туберкулезу в РК и заболеваемость ВЛТ, оказалось, что данные показатели изменялись разнонаправлено

(Слайд 10) в то время как заболеваемость ВЛТ рассчитанная по абсолютным показателям повторяла эту тенденцию

(Слайд 11) тогда как удельный вес ВЛТ в структуре общей заболеваемости наоборот имел тенденция к повышению.

(Слайд 12) При этом было отмечено, что в структуре заболеваемости ВЛТ, преобладал удельный вес патологии среди детей.

(Слайд 13) По данным секторальной диаграммы можно увидеть, что преобладающими в структуре внелегочных форм являются плевриты.

(Слайд 14) По полученным данным был построен график регрессионной модели с коэффициентом детерминации ($R=0,9882$), величина которого приближается к единице, что является подтверждением правильности выбора типа уравнения регрессии и является основанием для составления прогноза на 2016-2017гг. Мы видим, что в ближайшие 1-2 года в РК можно ожидать снижение абсолютного количества случаев ВЛТ.

(Слайд 15) При изучении клинико-морфологических особенностей ТПЛУ было установлено, что специфический процесс выявлялся у женщин в 60,4% в возрасте 40-49 лет, с поражением шейных лимфоузлов (48,9%), а также подмышечных – 24,0%. Сочетанные процессы у больных данной группы встречались в 32,5% случаев.

При верификации диагноза ТПЛУ наибольшее значение имели такие методы как гистологический, бактериологический и молекулярно-генетический которые позволяли уточнить диагноз в 100% случаев, тогда как

результативность микроскопических и цитологических методов исследования не превышала 10,8% и 8,2% соответственно.

В результате проведенных исследований было показано, что инфильтративная стадия воспаления встречалась в 25,6% случаев, казеозная – в 20,2%, абсцедирующая - в 32,6% случаях, а свищевая – в 21,6% случаев.

(Слайд 16) Одной из задач нашего исследования повышение диагностики ТПЛУ. Для этого мы использовали разработанную нами атравматическую иглу.

(Слайд 17) Игла позволила в 100% случаев получить у больных биопсийный материал для проведения гистологических, молекулярно-генетических и бактериологических методов исследований

(Слайд 18) Расчет общей чувствительности метода пункционной биопсии атравматической иглой в основной группе показал, что его величина в случае применения атравматической иглы составила 62,8%, что было в 2,2 раза выше, чем в контрольной группе.

(Слайд 19, 20, 21) Следующей нашей задачей было повышение эффективности лечения ТПЛУ. С этой целью нами была изучена эффективность региональной лимфотропной терапии на 58 больных с туберкулезом подмышечных лимфоузлов. Эффективность терапии подтверждалась клиническими, иммунологическими наблюдениями и изучением количества цитокинов в периферической крови.

Содержание цитокинов в периферической крови изученных больных в ходе лечения изменялось разнонаправлено: на этом фоне отмечалось достоверное снижение количество CD4 клеток и повышение количества CD8 клеток, которое сохранялось до конца лечения, что привело к достоверному снижению иммунорегуляторного индекса.

(Слайд 22, 23) Полученные в ходе исследования **выводы** представлены на следующих слайдах.

1. В эпидемиологической ситуации по ВЛТ в РК выявлена следующая тенденция: среди взрослых больных в течении 6 лет отмечалось увеличение удельного веса ВЛТ (средний ежегодный прирост на 2,95%), тогда как среди детей – уменьшение данного показателя в среднем на 0,5%. Разработана регрессионная модель эпидемиологической ситуации по ВЛТ в РК, согласно которой в течении 1-2 лет ожидается уменьшение случаев ВЛТ.

2. При изучении клинико-морфологических особенностей ТПЛУ установлены: гендерные различия (в 60,4% данная патология отмечалась у женщин, $p \leq 0,05$); особенности локализации: в 50,4% - поражение шейных

лимфоузлов, $p \leq 0,05$; морфологические - в 32,6% и 21,6% случаях встречалась абсцедирующая и свищая стадия специфического процесса.

3. Использование атравматической иглы для пункционной биопсии повышает общую чувствительность методов диагностики ТПЛУ с 29,6% до 62,8% ($p \leq 0,01$), за счет 100% применения гистологической и молекулярно-генетической верификации диагноза.

4. Показано, что лимфотропное введение 10% раствора изониазида в дозе 3,0 мл в течение месяца приводит к быстрому уменьшению размеров пораженных лимфоузлов (с VII до V размера) у 63,6% больных, у 41,8% больных оно предупредило развитие абсцедирования пораженного лимфатического узла.

5. В цитокиновом профиле у исследуемых больных основной группы количество IL-1 β и TNF α нормализовались до нормы ($455,22 \pm 45,12$ и $2,52 \pm 0,26$ соответственно) на 2 месяце лечения, кроме IL-2, содержание которого оставалось повышенным до конца наблюдения. В иммунном статусе больных основной группы отмечалось достоверное снижение количества CD4+клеток до $30,7 \pm 28,9\%$ и увеличение количества CD8+клеток до $54,9 \pm 13,0\%$. Данные изменения сохранялись до конца интенсивной фазы лечения в обеих группах.

На практических рекомендациях позволяйте не останавливаться, т.к. они имеются у Вас в раздаточных материалах.

Благодарю за внимание!

Председатель: Спасибо Нурпейс Жумабаевич за доклад. Уважаемые коллеги, имеются ли вопросы к соискателю?

По докладу были заданы вопросы:

Токтогонова А.А. - к.м.н.

Могли бы Вы объяснить, почему чаще всего туберкулез лимфоузлов встречается у женщин и поражаются правосторонние шейные лимфоузлы?

Човдурбаев Н.Ж.: Уважаемая Атыркуль Ахматбековна, благодарю Вас за вопрос. Позвольте на них ответить.

По литературным данным и во многих работах, например, как, у М.В. Чулочниковой, 2005, П.В. Семенченко, 2007 и др., описывается, что специфическое поражение периферических ЛУ чаще встречается в шейных ЛУ с правой стороны и страдают в основном женская половина. Больные по мере поступления в стационар, не смотря на их половую принадлежность и локализацию туберкулезного процесса включались в работу, это не было специальным отбором.

Председатель: Атыркуль Ахматбековна, вы удовлетворены ответом?

Токтогонова А.А. - к.м.н.: Да, удовлетворена.

Иманалиева Ч.А.- д.м.н., профессор

1) Какие условия брали для прогнозирования?

2) Почему по данным ВОЗ заболеваемость выше, чем ваши данные?

Човдурбаев Н.Ж.: Уважаемая Чолпон Азаматовна, благодарю Вас за вопросы. Позвольте на них ответить.

1. Программные показатели составлялись на созданном в ходе работы уравнения регрессии. На основании данных за 6 лет, в динамике, проведена по формуле, которая описывается в диссертации.

2. Эти цифры вступают в некоторые противоречия с данными ВОЗ, поскольку в национальной статистике учитываются случаи впервые заболевших больных, т.е. «заболеваемость» тогда как ВОЗ учитывает «болезненность». Поэтому цифры по ВОЗ выше чем наши показатели.

Председатель: Чолпон Азаматовна, вы удовлетворены ответами?

Иманалиева Ч.А.- д.м.н., профессор: Да, удовлетворена.

Турдумамбетова Г.К. к.м.н., доцент.

1. Почему туберкулез лимфоузлов не попал в структуру заболеваемости?

2. Какова динамика удельного веса периферических лимфатических узлов.

Човдурбаев Н.Ж.: Уважаемая Гульнур Кенешбековна, благодарю Вас за вопросы. Позвольте на них ответить.

1. По данным национального статистического обзора Республики Казахстан, туберкулез периферических лимфоузлов входит в «прочие формы» внелегочного туберкулеза. Мы использовали официальные данные по нему за 2010-2015гг.

2. Нами проведено исследование удельного веса, впервые выявленного ТПЛУ по г. Алматы и Алматинской области по отчетным данным ННЦФ РК за тот же исследуемый период. Оказалось, что удельный вес данной патологии так же неуклонно растет с 5,3% в 2010году до 10,1% в 2015году.

Председатель: Гульнур Кенешбековна, вы удовлетворены ответами?

Турдумамбетова А.А. - к.м.н., доцент: Да, удовлетворена.

Тюменбаева Н.Б. – к.м.н., доцент.

Во сколько раз и за счет чего снизился туберкулез в Казахстане?

Човдурбаев Н.Ж.: Уважаемая Насира Бектурсуновна, благодарю Вас за вопрос. Позвольте на него ответить.

По статистике ВОЗ, за последние 10 лет показатель заболеваемости туберкулезом в Казахстане снизился в 2,2 раза, смертность – в 5 раз. Потому что в стране имеются национальные программы и внедрены все виды инновационных методов диагностики и лечения туберкулеза, основанные на международных стандартах, бесперебойное обеспечение противотуберкулезными препаратами и постоянные обучающие семинары, тренинги.

Председатель: Насира Бектурсуновна, вы удовлетворены ответом?
Тюменбаева Н.Б. – к.м.н., доцент: Да, удовлетворена.

Чубаков Т.Ч. – д.м.н., профессор.

- 1) Какие осложнения были при проведении лимфотропной терапии?
- 2) Почему проводили курс лимфотропной терапии 1 мес?

Човдурбаев Н.Ж.: Уважаемый Тулеген Чубакович, благодарю Вас за вопросы. Позвольте на них ответить.

1. При проведении лимфотропной терапии осложнения и тяжелых аллергических реакции не наблюдались. Был отказ больных от лимфотропной терапии из-за болевого синдрома и прерывание лечения из-за выписки из стационара. Таких было 5 больных, которые были исключены из нашей работы.

2. Во многих литературных источниках, в частности, в руководстве К. Томена описано фармакологическое действие изониазида, при действии которого за 2-3 недели погибают свободные МБТ в межклеточном пространстве. Мы перестраховались и поэтому еще на одну неделю продлили лимфотропную терапию, которая позволяет обеспечить длительное сохранение высокой концентрации противотуберкулезных препаратов в пораженных ЛУ и санировать лимфатический регион.

Председатель: Тулеген Чубакович, вы удовлетворены ответами?

Чубаков Т.Ч. - д.м.н., профессор: Да, удовлетворен.

Ниязалиева М.С. – к.м.н., доцент.

Проходили ли Вы локально-этическую комиссию?

Човдурбаев Н.Ж.: Уважаемая Мира Суеркуловна, благодарю Вас за вопрос. Позвольте на него ответить.

Да локально-этическую комиссию я прошел.

Председатель: Мира Суеркуловна, вы удовлетворены ответом?

Ниязалиева М.С. – к.м.н., доцент.: Да, удовлетворена.

Председатель: есть еще вопросы к соискателю? – вопросов нет. Слово предоставляется ученому секретарю Альджамбаевой И.Ш. для зачитывания отзыва научного руководителя диссертанта – д.м.н., профессора Исмаилова Шахмурат Шаимовича.

Ученый секретарь: Альджамбаева И.Ш. - к.м.н., доцент:

Уважаемый председатель, коллеги! Нурпейс Жумабаевич – проявил себя исключительно добросовестным, вдумчивым и зрелым исследователем, способным четко определить и сформулировать цели и задачи, глубоко осмысливать и анализировать полученные результаты.

Сформулированные научные положения и выводы исходят из содержания работы и обоснованы результатами самостоятельных исследований. Проведенная диссертационная работа, отличается высокой степенью новизны и актуальностью. Практическая значимость позволяет на

ранней стадии заболевания выявить туберкулезное поражение лимфоидной ткани, и примененная терапия приводит к быстрому клиническому улучшению в течении заболевания. Диссертационная работа Човдурбаева Н.Ж. посвящена актуальным вопросам фтизиатрической службы и научно-обоснованные результаты исследования раскрывают современные методы диагностики и лечения туберкулеза периферических лимфатических узлов.

Председатель: Спасибо, Шахмурат Шаимовичу за подробный отзыв. Уважаемые коллеги, было задано достаточно вопросов, на все мы получили от соискателя исчерпывающие ответы. Кто еще желает выступить в обсуждении диссертации? - Желающих нет.

Председатель: Уважаемые члены ДС! Мы еще раз, совместно, обсудили диссертационную работу Човдурбаева Н.Ж. Экспертная комиссия нашего диссертационного совета рассмотрела представленную диссертацию. Предлагаю выслушать ее мнение по поводу этой работы. Слово предоставляется председателю экспертной комиссии ДС – д.м.н., профессору Чубакову Тулегену Чубаковичу.

Чубаков Т.Ч. – д.м.н., профессор: Уважаемый председатель, члены диссертационного совета! Работа Н.Ж. Човдурбаева является актуальной и своевременной, это, конечно же, связано с применением антибиотиков широкого спектра действия и клиническим патоморфозом туберкулеза в последние годы значительно возросла актуальность диагностики и дифференциальной диагностики туберкулеза периферических лимфатических узлов с аденопатиями другой этиологии. Следует отметить, что зачастую, больные лимфаденитом периферических лимфоузлов в стадии обследования в сети первичной медико-санитарной помощи, получают курсы неспецифической антибактериальной терапии, физиотерапевтические и другие лечебные процедуры, которые на определенное время, в зависимости от длительности проводимой терапии, стирают реальную клиническую картину заболевания.

Представленная Човдурбаева Н.Ж. кандидатская диссертация на тему: «Совершенствование диагностики и лечения туберкулеза периферических лимфатических узлов», соответствует профилю диссертационного совета **Д.03.17.542**

Целью диссертации является совершенствование методов диагностики и лечения туберкулеза периферических лимфатических узлов путем направленной транспортировки противотуберкулезных препаратов в пораженную лимфоидную ткань.

Поставленная цель достигнута решением в диссертации следующих задач:

1. Провести анализ динамики эпидемиологических показателей заболеваемости по внелегочному туберкулезу в Республике Казахстан и изучить его структуру, а также разработать модель тренда для прогноза последующих изменений.

2. Дать клинико-морфологическую оценку особенностей туберкулеза периферических лимфатических узлов у больных в Республике Казахстан.

3. Усовершенствовать хирургический подход к диагностике туберкулеза периферических лимфатических узлов путем создания атравматического метода пункционной биопсии.

4. Разработать метод направленной транспортировки при туберкулезе подмышечных лимфоузлов путем лимфотропного введения изониазида.

5. Изучить цитокиновый профиль (IL-1 β , IL-2, IFN γ , TNF α) и иммунологические особенности (CD4+ и CD8+ клеток) у больных с ТПЛУ.

С целью изучения эпидемиологической ситуации по туберкулезу в Республике Казахстан и в частности распространенности и выявляемости внелегочных форм туберкулеза, использовали ежегодно выпускаемый Национальным научным центром фтизиопульмонологии (ННЦФ) и Министерством здравоохранения и социального развития (МЗ и СР) «Статистический обзор по туберкулезу в Республике Казахстан» за 2010-2015 года.

Всего под наблюдением находилось 410 больных с впервые выявленными формами ТПЛУ в возрасте от 18 до 60 лет, находившихся на стационарном лечении в отделении хирургического лечения внелегочного туберкулеза (ОХЛ ВЛТ) ННЦФ РК с 2006-2015 годах. У всех больных до начала обследования и лечения было получено информированное согласие на участие в проведение научных исследований. В процессе лечения все больные подвергались общеклиническому, гистологическому, бактериологическому и молекулярно-генетическому исследованию. С целью изучения эффективности лимфотропной терапии 113 больным было проведено изучение иммунного статуса, а у 168 больных при изучении эффективности пункционной биопсии атравматической иглой проводилось гистологическое изучение биоптата из пораженных ЛУ. Для изучения клинических и морфологических особенностей ТПЛУ было проведено сплошное исследование 129 больных, которое включало возрастную-половую характеристику больных, особенности клинического течения, гистологическая картина биоптата и пунктата ЛУ и результаты их бактериологического и молекулярно-генетического исследования.

Полученные в ходе выполнения исследования статистические данные обрабатывались по параметрическим критериям с помощью пакета программ «Statistica 5.0». При этом использовались методы описательной статистики (вычисление средней арифметической, моды, дисперсии, стандартного отклонения), точечное оценивание параметров с построением доверительных интервалов, проверка статистических гипотез и регрессионный анализ. Для выявления основной тенденции был использован метод аналитического выравнивания, который позволяет находить уравнение, выражающее закономерность изменения явления как функцию времени: $\hat{y}_t = f(t)$. Для этого использовался пакет анализа программы Excel 2016, с помощью которого была рассчитана регрессионная статистика.

Содержание диссертационной работы Човдурбаева Н.Ж. в полной мере отвечает паспорту специальности 14.01.16 – «фтизиатрия».

В работе представлены следующие новые научно обоснованные результаты, совокупность которых имеет немаловажное значение для развития медицинской науки:

Результат 1. При изучении динамики эпидемиологических показателей по внелегочному туберкулезу в РК за период 2010-2015гг. было установлено, что ситуация по ВЛТ в течение последних 6 лет характеризуется снижением абсолютных показателей заболеваемости с 2120 до 1410 (ежегодно в среднем снижалась по 7,9%). В то же время удельный вес случаев внелегочного ТБ среди всех случаев заболеваемости имеет выраженную тенденцию к увеличению. Показано, что в структуре внелегочных форм ТБ преобладающим является ТБ плевриты – 56,4%, прочие формы – 22,5% и ТБ костей и суставов – 16,3%.

Автором разработана регрессионная модель тренда изменения абсолютного количества выявленных случаев внелегочного ТБ, которая описывается формулой $y_i = 1769 - 72.51 * t$.

Результат 2. Автором изучена особенность клинических, морфологических проявлений ТБ ЛУ и сравнительные результаты бактериологических методов исследования, преимущественно правостороннее поражение шейных лимфоузлов у женщин, сочетанное поражение со специфическим процессом в легких, преобладание казеозных, абсцедирующих и свищевых стадий заболевания, высокая специфичность и чувствительность молекулярно-генетического метода обнаружения БК.

Результат 3. Автором разработан малотравматичный способ забора материала из пораженных ТБ лимфоузлов, позволяющего получить необходимый для гистологического и бактериологического исследования материала без проведения хирургического вмешательства (предложена новая конструкция иглы для биопсии – инновационный патент №67431).

Результат 4. Автором доказано, что лимфотропное введение 10% раствора изониазида в дозу 3 мл в течение месяца приводит к быстрому уменьшению размеров лимфоузлов и предупреждает их абсцедированию.

Результат 5. При изучении иммунного статуса больных с туберкулезом подмышечных лимфоузлов автором установлено, что цитокиновом профиле такие показатели как IL-1B и TNF α у больных, получавших лимфотропное лечение, нормализовались на 2 мес. лечения, тогда как у больных, не получавших его, эти показатели нормализовались к концу интенсивной фазы лечения.

Степень новизны каждого научного результата (положения), выводов и заключения соискателя, сформулированных в диссертации.

Результат 1. Полученный результат автором является почти новым для РК, поскольку ранее были предприняты попытки анализа внелегочного ТБ с остального изучения ТБ периферических лимфоузлов.

Результат 2. Полученный результат не новый, поскольку другими исследователями изучена клинико-морфологическая особенность ТБ периферических лимфоузлов.

Результат 3. Результат исследования частично новый, т.к. автором предложена конструкция иглы для биопсии.

Результат 4. Результат является почти новым, поскольку впервые изучен иммунный статус больных ТБ периферических ЛУ, получавших лимфотропную терапию изониазидом в динамике.

Оценка внутреннего единства и направленности полученных результатов на решение соответствующей актуальной проблемы, теоретической и прикладной задачи.

Полученные результаты взаимосвязаны, практические рекомендации построены на выверенных научных положениях.

Диссертация содержит ряд новых научных результатов и положений по данной проблеме, имеющих внутренне единство, что свидетельствует о личном вкладе автора в медицинскую науку. Предложенные новые способы решения существующих проблем в процессе диагностики и лечения больных с ТБ периферических ЛУ достаточно аргументированы и критически оценены по сравнению с известными решениями.

Практическая значимость полученных результатов

Следующие научные результаты, полученные в кандидатской диссертации Човдурбаева Нурпейса Жумабаевича были реализованы:

- Предложенная регрессионная модель позволит прогнозировать эпидемиологическую ситуацию по внелегочному туберкулезу на ближайшие годы.
- Использование предложенной атравматической иглы для пункционной биопсии позволит на ранней стадии специфического поражения периферических лимфоузлов гистологически верифицировать характер поражения лимфоидной ткани.
- Разработанный метод направленной транспортировки при туберкулезе подмышечных лимфатических узлов путем лимфотропного введения изониазида в течение месяца, успешно и результативно внедрен в клиническую практику, что доказывает ее эффективность.

Материалы диссертации использованы в следующих документах, материалах и разработках:

Патентами на изобретения, выданными Комитетом по правам интеллектуальной собственности Министерства юстиции Республики Казахстан:

- 1) «Атравматическая игла для пункционной биопсии» (№ 67431 от 11.03.2009);
- 2) «Способ лечения туберкулеза периферических лимфатических узлов» (№ 67440 от 30.06.2009).

Изданы методические рекомендации:

1) «Своевременное выявление и диагностика костно-суставного туберкулеза и туберкулеза периферических лимфатических узлов в сети ПМСП» (Алматы, 2008);

2) «Алгоритм выявления и лечения внелегочного туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью» (Алматы, 2011).

Содержание диссертации отражено в 12 публикациях, в том числе 4 в журналах входящих в Российский индекс научного цитирования и соответствуют теме диссертации.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации, поставленной в ней цели и задачам исследования. Автореферат имеет идентичный перевод на кыргызский язык и резюме на английском языке.

Заключение. Экспертная комиссия, рассмотрев представленные документы, рекомендует диссертационному совету Д.03.17.542 при КГМА им. И.К. Ахунбаева и КГМИП и ПК МЗ КР принять к защите диссертацию Човдурбаева Н.Ж. на тему: «Совершенствование диагностики и лечения туберкулеза периферических лимфатических узлов», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия.

Председатель: Спасибо Тулеген Чубакович! Нурпейс Жумабаевич, ответьте, пожалуйста, на замечания и пожелания председателя экспертной комиссии диссертационного совета.

Човдурбаев Н.Ж.: Глубокоуважаемый Тулеген Чубакович, позвольте, выразить Вам благодарность за труд, проделанный Вами при рецензировании и экспертном рассмотрении диссертационной работы, за ценные замечания, которые будут нами учтены при окончательном оформлении работы.

Председатель: Тулеген Чубакович, Вы удовлетворены ответом?

Чубаков Т.Ч. - д.м.н., профессор: Да, удовлетворён.

Председатель: Слово предоставляется эксперту - к.м.н. Токтогоновой Атыркуль Ахматбековне.

Токтогонова А.А. – к.м.н.: Глубокоуважаемый председатель! Уважаемые члены диссертационного совета! Диссертационная работа Нурпейса Жумабаевича заключается в своевременной и современной диагностике и лечения туберкулеза периферических лимфатических узлов, в связи с этим можно считать, что диссертационная работа Човдурбаева Н.Ж. посвящена актуальной теме. Целью настоящего исследования является совершенствование методов диагностики и лечения туберкулеза периферических лимфатических узлов путем направленной транспортировки противотуберкулезных препаратов в пораженную лимфоидную ткань.

Поставленные задачи адекватны цели исследования и полностью раскрывают сущность исследования, а научная новизна работы не вызывает никаких сомнений. Диссертация составлена по традиционному плану и состоит из «Введения и обзора литературы», Главы «Материалы и методы» и трех

подглав собственных исследований органично взаимосвязанных. Работа иллюстрирована адекватным количеством таблиц и рисунков. Список цитируемой литературы включает 200 источников, в том числе, 70 – на иностранном языке.

В главе 1, посвященной литературному обзору, автор детально изучил эпидемиологию, патогенез, клинику и диагностику туберкулеза периферических лимфатических узлов, которые характеризуют проблемы своевременного выявления и совершенствования лечения туберкулеза периферических лимфатических узлов в медицинской практике. Акцентирует внимание на тот факт, что необходимость оптимизации антибактериальной терапии путем непрямого лимфотропного антибактериального введения препаратов для усиления адресной доставки лимфотропных средств к пораженному органу в настоящее время все больше приобретает актуальность во фтизиатрии.

В главе 2 «Материалы и методы исследования» с помощью «Статистического обзора по туберкулезу в Республике Казахстан» анализирована эпидемиологическая ситуация по внелегочному туберкулезу за 2010-2015 года.

Изучен достаточный объем клинического материала для получения обоснованных и достоверных результатов, положения и выводов. Весь собранный материал был подвергнут стандартному статистическому анализу.

Глава 3 посвящена «Результатам собственных исследований».

В главе 3.1 изучены эпидемиологические данные с разработкой модели тренда для прогноза последующих изменений внелегочного туберкулеза.

В основу главы 3.2 положен аналитический материал, где дана клинкоморфологическая характеристика особенностей туберкулеза периферических лимфатических узлов.

В главе 3.3 автором изучена эффективность модифицированной атравматической иглы для пункционной биопсии, позволяющая широко использовать гистологическую верификацию специфического поражения периферических лимфоузлов и выявлена что использование данной иглы повышает общую чувствительность более чем в 2 раза.

В главе 3.4 доказано, что направленная транспортировка 10% раствора изониазида при введении в верхнюю треть внутренней поверхности плеча с пораженной стороны приводит к быстрой регрессии специфического воспаления в подмышечных лимфатических узлах и предупреждает развития абсцедирования в пораженных лимфатических узлах с изучением цитокинового и иммунного статуса, который изменялся разнонаправлено.

Степень обоснованности научных выводов и практических рекомендаций. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из глубокого анализа достаточного материала исследования и отражают основополагающие моменты диссертации и соответствуют поставленной цели исследования и задачам.

Следует выделить ряд замечаний и предложений:

1. В литературном обзоре не указаны данные по доле внелегочного ТБ в Кыргызской Республике;
2. В главе 3 нет данных по заболеванию периферических лимфоузлов среди взрослого и детского населения внелегочного ТБ Республики Казахстан;
3. Имеются стилистические и орфографические ошибки, а также в техническом оформлении таблиц и рисунков;
4. Имеются повторения данных таблиц и рисунков, согласно инструкций оформления диссертаций ВАК КР рекомендуется приводить данные одного из них;
5. Выводы перефразировать (оформить более сокращенно) и некоторые из них объединить;
6. Необходимо перефразировать цель исследования, задачу №1 (более сокращенно);
7. Основные положения диссертация, выносимые на защиту оформить без особых цифр.

Соответствие содержания диссертации, указанной на титульном листе специальностям. Диссертационная работа Човдурбаева Н.Ж. по теме: «Совершенствование диагностики и лечения туберкулеза периферических лимфатических узлов», соответствует специальности: 14.01.16 - фтизиатрия.

Заключение. Диссертационная работа Н.Ж. Човдурбаева является завершенным научным исследованием. Работа отвечает требованиям раздела 2 п. 10 «Положения о порядке присуждения ученых степеней в Кыргызской Республике» ВАК КР, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук и после устранения замечаний может быть рекомендована к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.16 - фтизиатрия.

Председатель: Спасибо Атыркуль Ахматбековна, Нурпейс Жумабаевич, ответьте, пожалуйста, на замечания и пожелания члена экспертной комиссии диссертационного совета.

Човдурбаев Н.Ж.: Уважаемая Атыркуль Ахматбековна, позвольте, выразить Вам благодарность за труд, проделанный Вами при рецензировании и экспертном рассмотрении диссертационной работы, за ценные замечания, которые будут нами учтены при окончательном оформлении работы.

Председатель: Атыркуль Ахматбековна, Вы удовлетворены ответом?

Токтогонова А.А. - к.м.н.: Да, удовлетворена.

Председатель: Дополнительное слово предоставляется члену диссертационного совета - д.м.н., профессору Иманалиевой Чолпон Азаматовне.

Иманалиева Ч. - д.м.н., профессор: Глубокоуважаемый председатель! Уважаемые члены диссертационного совета! Позвольте отметить, что действительно, в настоящее время, несомненно, актуальна проблема

внелегочного туберкулеза, особенно его своевременное выявление с новыми подходами к лечению. Доклад соискателя был очень интересный с большим клиническим материалом, который коснулся эпидемиологии внелегочного туберкулеза, клинико-морфологической характеристики, диагностики и лечения туберкулеза периферических лимфатических узлов. Хотелось бы рекомендовать Нурпейсу Жумабаевичу чувствовать себя уверенней и быть убедительным при докладе особенно в отношении атравматической иглы и внести ясность в основной группе при лимфотропной терапии. Диссертанту позвольте пожелать скорейшей защиты диссертации, и чтоб на этом не останавливался и продолжил свои научные исследования.

Председатель: Спасибо, уважаемые коллеги, подведем итоги. На основании доклада Човдурбаева Н.Ж., заданных вопросов членами диссертационного совета, выступления председателя и членов экспертной комиссии, отзыва научного руководителя, становится понятным, что диссертация, представленная к предварительной защите, имеет высокий научно-методический уровень. Ставлю на голосование, кто за, чтобы провести публичную защиту диссертации Човдурбаева Н.Ж.?

Итоги голосования: за - 11 , против – нет, воздержались – нет.

ПОСТАНОВИЛИ:

Диссертационная работа Човдурбаева Н.Ж. на тему: «Совершенствование диагностики и лечения туберкулеза периферических лимфатических узлов», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.16 – фтизиатрия, представляет собой законченный научный труд, в котором проведены научные исследования, имеющие научно-практическое значение.

По своей актуальности, научно-практической значимости и новизне полученных данных, работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Положения о порядке присуждения ученых степеней в Кыргызской Республике» ВАК КР. Работа может быть рекомендована к публичной защите.

В качестве ведущей организации назначить – Национальный центр фтизиатрии МЗ КР (г. Бишкек, ул. Ахунбаева 90а), где работают доктора медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия.

Первым официальным оппонентом назначить – доктора медицинских наук, профессора, заведующую кафедрой инфектологии Казахстанско – Российского медицинского университета г. Алматы Белову Елену Сергеевну (специальность по автореферату 14.01.16 - фтизиатрия), которая имеет труды, близкие к проблеме исследования.

Вторым официальным оппонентом назначить – кандидата медицинских наук, специалиста по костному туберкулезу,

Кожомкулова Джумабай Кожомкуловича (шифр научной специальности по автореферату 14.01.16 - фтизиатрия), который имеет труды, близкие к проблеме исследования.

Предварительная дата защиты диссертации: «28» декабря 2017 г.

Итоги голосования: за - 11 , против – нет, воздержались – нет.

Председатель: Уважаемые члены диссертационного совета, коллеги. Позвольте на этом считать заседание нашего совета закрытым. Спасибо всем.

Председатель:

член-корр. НАН КР д.м.н., профессор

Д.А. Адамбеков

Ученый секретарь:

к.м.н., доцент

И.Ш. Альджамбаева

22 ноября 2017 г.