

ОТЗЫВ

официального оппонента – заведующего кафедрой фтизиопульмонологии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Визеля Александра Андреевича на диссертационную работу Чигищева Андрея Павловича «Клинико-иммунологическая и микробиологическая характеристика внебольничных пневмоний у взрослых», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.25 - пульмонология

1. Актуальность выполненного исследования

Проблема диагностики и лечения пневмоний является одной из самых актуальных в современной терапевтической практике. По данным ВОЗ, в структуре смертности в мире в 2008 г. инфекции нижних дыхательных путей заняли третье место после коронарной болезни сердца и инсульта. Внебольничная пневмония характеризуется высоким уровнем заболеваемости, часто приводит к развитию временной нетрудоспособности и до сих пор является одной из ведущих причин смерти.

Несмотря на впечатляющие успехи фармакотерапии, разработку новых генераций антибактериальных препаратов, доля пневмонии в структуре заболеваемости достаточно велика. Так, в России ежегодно более 1,5 млн. человек наблюдаются врачами по поводу данного заболевания, из них 20% в связи с тяжестью состояния госпитализируется.

Анализ российских данных в отдельных регионах свидетельствует о том, что наиболее высокая смертность от внебольничной пневмонии регистрируется у мужчин трудоспособного возраста. Систематический обзор научной литературы, посвященный прогнозу исхода данного заболевания, показал, что в среднем летальность от пневмонии составляла 13,7% с вариацией от 5,1% среди амбулаторных и не тяжелых госпитализированных больных до 36,5% среди пациентов, находившихся на лечении в отделениях интенсивной терапии.

В основе патогенеза внебольничной пневмонии лежат четыре механизма, основным из которых является аспирация секрета ротоглотки. Реализация этого механизма происходит вследствие длительного персистирования микроорганизмов, представляющих нормальную микрофлору верхних дыхательных путей.

Приведенный очевидный факт дает нам представления об этиологии внебольничной пневмонии, представленной в основном грамположительной флорой, а именно *S. pneumoniae*. Однако не стоит забывать о роли грамотрицательных микроорганизмов, особенно в этиологии тяжелых форм заболевания. К ним относятся *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. coli* и другие.

Идентификация возбудителя на сегодняшний день осуществляется не более чем в 50% случаев. Результативность микробиологической диагностики зависит от своевременности и правильности забора клинического материала, а также соблюдения правил его транспортировки в лабораторию.

Поэтому, реалии нашего времени требуют новых методов этиологической диагностики пневмонии с высокой чувствительностью и специфичностью. В особенности это касается пневмококка, как наиболее часто встречающегося возбудителя ВП. К тому же, имеются некоторые сложности при выделении и исследовании данного патогенна культуральными методами.

К современным методам относятся серологические тесты, полимеразная цепная реакция и иммунохроматографический экспресс-тест. Последний определяет наличие антигена пневмококка в моче пациента с ВП, что позволит внести кардинальные изменения в оценку значимости данного возбудителя, а также улучшить этиологическую диагностику заболевания.

Течение пневмонии, при которой значимый микроорганизм выступает в качестве триггера, зависит от адекватности иммунологических процессов, происходящих в макроорганизме. Одну из главных ролей в развитии воспаления и его разрешении играет гуморальное звено иммунитета, а именно провоспалительные цитокины IL-1, IL-6, TNF- α . В литературе также приводятся данные о снижении функциональной активности Т- и В-клеток, изменении концентрации иммуноглобулинов в периферической крови.

Проблемам этиологической диагностики, эффективности иммунохроматографического теста, значимости специфических компонентов иммунного ответа и их влиянии на течение воспалительного процесса при ВП, разработке математической модели ранней оценки степени тяжести заболевания посвящено исследование А.П. Чигищева, описанное в тексте диссертации «Клинико-иммунологическая и микробиологическая характеристика

внебольничных пневмоний у взрослых». Таким образом, диссертационное исследование, проведенное А.П. Чигищевым, является важным и актуальным.

2. Новизна исследования и полученных результатов, степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Тщательный анализ современной литературы, посвященной проблеме внебольничной пневмонии, позволяют автору получить объективное представление о состоянии проблемы. В диссертационном исследовании поставлены адекватные задачи, использованы современные методы, рекомендуемые для изучения пациентов с внебольничной пневмонией.

Использованные методы статистической обработки материала, а также объем набранных пациентов позволяют судить о достоверности полученных автором данных.

Изучение отдельных звеньев иммунитета выявило нарушение реактивности Т-клеток, приводящее к дисбалансу цитокинового статуса, как одного из факторов, обуславливающего степень тяжести пневмонии. Впервые при ВП был изучен хемокин MCP-1 и выявлена его взаимосвязь со степенью тяжести заболевания.

Исследование этиологии ВП позволило получить новую информацию о структуре возбудителей заболевания в Самарской области. Также, впервые в регионе, использовался иммунохроматографический тест BinaxNOW® *S. Pneumoniae*.

Построение математической модели внебольничной пневмонии на основании анализа полученных автором результатов клинических, лабораторных и инструментальных исследований позволяет оценить степень тяжести пневмонии и уточнить индивидуальный прогноз пациента.

Выводы и практические рекомендации соответствуют содержанию диссертационной работы и содержат в себе ключевые моменты проведенных исследований.

3. Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования

Показана необходимость следования национальным рекомендациям по внебольничной пневмонии, в частности соответствия индикаторам качества оказания помощи у госпитализированных пациентов.

Автором доказано преимущество использования в клинической практике нового иммунохроматографического теста BinaxNOW® *S. pneumoniae*. Использование данного метода позволяет существенно сократить время диагностики пневмококковой пневмонии, а значит своевременно назначить этиотропную терапию и, тем самым, снизить вероятность развития осложнений и летальных исходов при ВП.

Выявлено, что оптимизация ведения пациентов с внебольничной пневмонией в Самарской области, а также профилактика заболевания возможна с помощью проведения комплексного микробиологического и иммунохроматографического исследований, вакцинации против пневмококка у лиц старше 51 года.

Применение разработанной математической модели внебольничной пневмонии позволяет провести оценку тяжести течения заболевания на ранних этапах диагностики.

4. Оценка содержания диссертации

Структура диссертации построена в классическом стиле и состоит из титульного листа, оглавления, введения, глав основной части - обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации и библиографического списка. Диссертация изложена на 144 страницах стандартного формата А4, распечатанных на компьютере. Работа проиллюстрирована 20 рисунками и 19 таблицами. Библиографический список содержит в себе 155 источников, из них - 111 отечественных и 44 - зарубежных автора.

В первой главе диссертации, посвященной обзору литературы, достаточно подробно описываются вопросы распространенности патологии, механизмы развития внебольничной пневмонии, методы диагностики, достаточно подробно

освещены этиологические аспекты и иммунопатогенез заболевания. Удачно выбраны научные публикации, непосредственно относящиеся к теме диссертации.

Во второй главе приводятся материалы и методы исследования, которые были проведены А.П. Чигищевым. Они достаточно информативны и соответствуют задачам исследования. Освещены особенности микробиологического, иммунохроматографического методов, иммуноферментного анализа и метода проточной цитометрии, пошагово отражен дискриминантный анализ.

В третьей главе подробно и полно представлены данные полученные автором в ходе проведения исследования, производится оценка и статистическая обработка полученных материалов, отражаются статистически достоверные и клинически значимые различия между исследуемыми группами. Хорошо описаны клинические особенности пациентов с нетяжелой и тяжелой внебольничной пневмонией.

В четвертой главе отражены результаты инструментальных методов исследования: подробно представлены значения отдельных звеньев иммунитета, показана структура возбудителей внебольничной пневмонии, четко выявлены преимущества метода определения антигена пневмококка в моче с помощью иммунохроматографического теста.

В пятой главе рассказывается о предпосылках и методе создания математической модели прогнозирования степени тяжести внебольничной пневмонии, доказана ее состоятельность на двух клинических примерах.

Обсуждение полученных результатов и заключение согласуется с выводами и практическими рекомендациями.

По теме диссертационного исследования опубликовано 8 работ из них 3 в рецензируемых ВАК Минобрнауки России журналах. Материалы диссертационной работы были доложены и обсуждены на XIX Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2012), XXIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Казань, 2013), Всероссийской конференции с международным участием «Молодые ученые – медицине» (Самара, 2013), XV Международном конгрессе по антимикробной

терапии МАКМАХ/ESCMID (Москва, 2013)⁶, XXIV ежегодном конгрессе Европейского респираторного общества ERS (Мюнхен, 2014).

Данные диссертации используются в практической работе отделения пульмонологии и аллергологии Клиник ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России.

Результаты диссертационного исследования успешно внедрены в учебный процесс для студентов лечебного факультета ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России на кафедре общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии.

5. Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата изложено на 24 страницах и соответствует основным положениям и выводам диссертации.

В процессе рецензирования работы возникли следующие вопросы:

1. Дайте краткую характеристику Вашей диссертационной работы с позиций научно-доказательной медицины.
2. Какова, на Ваш взгляд, последовательность применения различных методов этиотропной диагностики внебольничной пневмонии в современных условиях?

Существенных замечаний по тексту диссертации и автореферата нет.

6. Заключение о соответствии диссертации требованиям настоящего Положения

Таким образом, диссертационная работа Чигищева Андрея Павловича на тему «Клинико-иммунологическая и микробиологическая характеристика внебольничных пневмоний у взрослых», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.25 - пульмонология (научный руководитель – доктор медицинских наук, профессор Александр Викторович Жестков), является завершённой научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной задачи

современной пульмонологии по изучению возможности оптимизации ведения пациентов с внебольничной пневмонией.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Чигищева Андрея Павловича соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.25 – пульмонология.

Официальный оппонент:

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиопульмонологии, заведующий кафедрой
адрес: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49,
тел. (843) 236-06-52, e-mail: lordara@inbox.ru),
доктор медицинских наук,
профессор

Визель Александр Андреевич

2.04.2015