

ОТЗЫВ

официального оппонента – директора Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»,
доктора медицинских наук, профессора Колосова Виктора Павловича по диссертации Чигищева Андрея Павловича «Клинико-иммунологическая и микробиологическая характеристика внебольничных пневмоний у взрослых», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по специальности 14.01.25 - пульмонология

1. Актуальность выполненного исследования

Болезни органов дыхания являются одной из основных причин заболеваемости и смертности во всем мире. Внебольничная пневмония (ВП) по-прежнему остается одной из ведущих патологий в группе болезней органов дыхания. Показатель заболеваемости внебольничной пневмонией в большинстве стран составляет 10-12%, варьируя в зависимости от возраста, пола, расовой принадлежности и социально-экономических условий обследуемых популяций. Вопрос изучения внебольничной пневмонии на современном этапе представлен достаточно широко: рассмотрены современные позиции этиопатогенеза заболевания, разработаны новейшие классификации пневмонии, значительно расширен арсенал диагностических методов исследования; предложен ряд прогностических шкал, определяющих тактику ведения больного, разработан и внедрен в практику широкий спектр новейших antimicrobных химиопрепаратов.

Наиболее распространенными возбудителями при ВП являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и другие микроорганизмы, в том числе «атипичные», а также вирусы и грибы. Широкое распространение пневмококковой инфекции среди населения раннего возраста обусловлено наличием большого числа серотипов (более 90) и особенностями выработки иммунного ответа на инвазию отдельных серогрупп. Проведение достоверной этиологической расшифровки пневмоний по ряду причин затруднено. С сожалением приходится констатировать, что бактериологическое исследование развито слабо, оценка качества и последующее микробиологическое

исследование проводятся редко. В 20- 60% случаев этиологию ВП не удается установить. Для бактериологического контроля обычно используется секрет из нижних дыхательных путей (мокрота) или трахеальный аспират, допуская при этом, что обнаруживаемые микроорганизмы могут быть из состава микрофлоры верхних дыхательных путей и не всегда идентичны микрофлоре нижних дыхательных путей.

Данные особенности микробиологического метода дают предпосылки для использования альтернативного, а лучше вспомогательного, т.к. культуральная диагностика возбудителя никогда не утратит своей значимости, быстрого метода определения патогена, вызвавшего заболевание. Именно к такому методу можно отнести использование в клинической практике иммунохроматографический тест.

В настоящее время к современным биомаркерам воспаления относят ряд провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1 β , TNF- α). Вместе с тем, имеющиеся в научной литературе сведения, характеризующие их роль в реакции воспаления при ВП, нельзя считать исчерпывающими. Недостаточно определены закономерности распределения биомаркеров активности воспалительного процесса в зависимости от степени тяжести, течения и исхода ВП. На современном этапе представляется значимым поиск новых биопептидов, таких как MCP-1, способных отражать тяжесть бактериальной инфекции. Особое внимание уделяется также С-реактивному белку в плане его использования с целью ранней диагностики и прогноза течения внебольничной пневмонии.

В последние годы обращает на себя внимание тот факт, что повсеместно растет число больных с тяжелым и осложненным течением внебольничной пневмонии. Одна из главных причин тяжелого течения пневмонии – недооценка тяжести состояния при поступлении в стационар, обусловленная скудной клинико-лабораторной и рентгенологической картиной в начальный период развития заболевания. По данным ряда авторов, в 14-40% случаев воспалительные заболевания легких на ранних этапах течения остаются нераспознанными и лишь у 14% больных ВП правильный диагноз устанавливается в первые трое суток заболевания, назначается адекватная

терапия, соответствующая прогнозируемому течению заболевания. В настоящее время для решения данных проблем активно используются методы математического моделирования и прогнозирования. Однако в ряде работ прослеживается недооценка данных клинико-лабораторных исследований, предлагаются сложные методики прогноза, а нередко игнорируется и комплексный подход к обследованию больных. В связи с этим актуальность проблемы комплексной количественной оценки тяжести состояния больного с внебольничной пневмонией и прогнозирования течения заболевания на ранних сроках госпитализации возрастает.

Таким образом, несмотря на значительные достижения в этой области, актуальность изучения внебольничной пневмонии не утратила своей значимости. Это обусловлено рядом факторов: высокой заболеваемостью, изменением этиологического спектра возбудителей, тяжестью течения и высокой летальностью.

Исследование А.П.Чигищева, описанное в тексте диссертации «Клинико-иммунологическая и микробиологическая характеристика внебольничных пневмоний у взрослых» посвящено вопросам комплексной этиологической диагностики, изучению отдельных звеньев иммунитета и их влиянию на течение воспалительного процесса при ВП, прогнозу тяжести течения внебольничной пневмонии на ранних стадиях заболевания посредством создания математической модели. Таким образом, диссертационное исследование, проведенное А.П.Чигищевым, является важным и актуальным для пульмонологии.

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

Автор смог показать в диссертации современное состояние проблемы посредством скрупулезного изучения научной литературы, посвященной данному вопросу. В диссертации задачи сформулированы грамотно, методы

исследований, использованные для изучения пациентов с внебольничной пневмонией, являются современными.

Статистическая обработка данных, а также количество обследованных пациентов позволяют судить о достоверности полученных автором результатов.

Изучение избранных биомаркеров воспаления позволило выявить дисбаланс цитокинового статуса, а также снижение реактивности Т-лимфоцитов. Впервые была определена значимость биопептида MCP-1 при тяжелой внебольничной пневмонии.

Комплексное микробиологическое и иммунохроматографическое исследования показали современное состояние вопроса этиологии внебольничных пневмоний у населения Самарской области. Иммунохроматографический тест BinaxNOW® *S. Pneumoniae* в клинической практике в регионе использовался впервые.

Оценка тяжести состояния больного с внебольничной пневмонией и прогнозирование течения заболевания на ранних сроках госпитализации нашли свое отражение в создании математической модели с высокими чувствительностью и специфичностью.

Выводы и практические рекомендации соответствуют содержанию диссертационной работы и содержат в себе основные аспекты проведенных исследований.

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

Проведена оценка соответствия индикаторам качества медицинской помощи при внебольничной пневмонии у госпитализированных пациентов.

Выявлено нарушение реактивности Т-клеточного звена иммунитета, приводящее к дисбалансу цитокинового статуса, как одного из факторов, обуславливающего степень тяжести внебольничной пневмонии.

Получены новые данные об этиологической структуре внебольничной пневмонии, показавшие, что до 33% занимают грам-отрицательные

микроорганизмы. Установлено высокое значение пневмококка в этиологии внебольничной пневмонии.

Диагностика пневмококковой пневмонии может быть дополнена применением в клинической практике нового иммунохроматографического метода VinoxNOW ® *S. pneumoniae*.

Доказано, что построение математической модели внебольничной пневмонии на основании комплексного клинического и лабораторно-инструментального исследований позволяет оценить тяжесть внебольничной пневмонии и прогнозировать течение воспалительного процесса.

4. Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 111 отечественных и 44 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 19 таблицами и 20 рисунками.

Во введении и обзоре литературы подробно описываются вопросы патогенеза, этиологии внебольничной пневмонии, существующие на сегодняшний день способы диагностики заболевания. Детально отражены ключевые аспекты иммунологических изменений при возникновении воспалительной реакции организма. Научные публикации напрямую относятся к теме диссертации.

Материалы и методы, используемые в исследовании, подробно описаны во второй главе диссертации. Их информативность не вызывает сомнений, они соответствуют задачам исследования. Отражены особенности микробиологического, иммунохроматографического методов, иммуноферментного анализа и проточной цитометрии, пошагово проведен дискриминантный анализ.

В третьей главе представлены результаты исследований, полученных автором в процессе работы над диссертацией, отражены оценка и

статистическая обработка полученных результатов. Исследуемые пациенты были условно поделены на две группы, между ними определены статистически значимые отличия. Описаны клинические особенности пациентов с нетяжелой и тяжелой внебольничной пневмонией.

В четвертой главе представлены результаты инструментальных исследований: изучены показатели избранных биомаркеров, показателей гуморального и клеточного звеньев иммунитета, цитокиновый статус, определена структура возбудителей внебольничной пневмонии, выявлены положительные аспекты применения методики иммунохроматографического теста.

В пятой главе рассказывается о методе создания математической модели прогнозирования степени тяжести внебольничной пневмонии, определена ее чувствительность и специфичность. Обсуждение полученных результатов и заключение согласуется с выводами и практическими рекомендациями.

По теме диссертационного исследования опубликовано 8 работ, 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России. 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), 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.

В процессе знакомства с работой возникли два вопроса:

1. Насколько сопоставима чувствительность и специфичность иммунохроматографического теста BinaxNOW ® S. Pneumoniae с другими диагностическими методами при пневмонии?

2. Обоснуйте выбор вами методов статистической обработки и математического моделирования.

Существенных замечаний по представленным диссертации и автореферату нет.

5. Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

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

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, является завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится новое решение важной задачи современной пульмонологии по оптимизации ведения пациентов с внебольничной пневмонией, а также улучшению результатов лечения.

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 искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.25 – пульмонология.

Официальный оппонент:

Федеральное государственное бюджетное
научное учреждение «Дальневосточный научный
центр физиологии и патологии дыхания»,
директор центра.

Адрес: 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22,
тел. (4162) 77-28-07, e-mail: kolosov@amur.ru

Доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный деятель науки РФ,
член-корреспондент РАН

Колосов Виктор Павлович

06.04.2015