

О Т З Ы В

официального оппонента о научно-практической ценности диссертации Зоидбоевой Н. З. на тему: «Современные аспекты грибкового поражения лёгких: ранняя диагностика, лечение, профилактика», представленную к защите в Диссертационный Совет 6D.KOA-038 при ГОУ Таджикском государственном медицинском университете имени Абуали ибни Сино на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни

Актуальность проблемы. Рост числа заболеваний, вызванных плесневыми и дрожжевыми грибами приобретает все большее значение в силу неэффективности лечения и частых летальных случаев. Сравнительные результаты с прошлым столетием показывают многократное и постепенное увеличение частоты аспергиллеза легких. Причины увеличения заболеваемости каждой из форм аспергиллеза легких имеют свои особенности. Это связывают с увеличением тяжелых форм туберкулеза, нагноительных заболеваний, онкологической патологии, ухудшения экологической обстановки, активацией оппортунистических инфекций, рост ВИЧ-инфицированных больных, ятрогенной иммуносупрессией у гематологических и онкологических больных, высокая частота применения кортикостероидов. Среди факторов, способствующих росту кандидоза легких, наряду с повышением микогенной загрязненности биосферы человека, наиболее значимыми являются изменения иммунологической реактивности. Особого внимания заслуживает проблема клинической диагностики кандидоза лёгких, особенно на ранней стадии болезни. Для аспергиллеза легких характерны сложные сочетания с другими легочными заболеваниями, поэтому специфическую клиническую симптоматику, обусловленную собственно аспергиллезом, трудно вычленивать из общей клинической картины. К тому же, недостаточно разработаны клинические варианты течения отдельных форм кандидоза лёгких и их диагностические критерии. Определенные трудности представляет интерпретация лабораторных тестов, их информативность переменна в зависимости от стадии болезни. Среди множества проблем, связанных с аспергиллезной легочной инфекцией следует упомянуть отсутствие данных о распространенности этой патологии на территории Республики Таджикистан. Все выше изложенное определило актуальность избранной темы исследования.

Научная новизна. Диссертационные исследования являются одними из первых в республике по изучению грибковых заболеваний лёгких за последнее десятилетие. Результаты исследований позволили установить основную этиологическую структуру грибковых пневмоний, определить основную клиническую симптоматику и варианты течения кандидоза. Автором проведена оценка роли и удельный вес различных видов грибов и бактериальной микрофлоры в формировании кандидоза лёгких. С научной точки зрения проведен глубокий анализ клинико-лабораторных симптомов грибковых пневмоний, изучены основные иммунологические нарушения характерные для грибковой инвазии лёгких. Предложена принципиальная схема обследования больных при подозрении на глубокие микозы, основанная на комплексном подходе к диагностике грибковых инфекций с учетом предрасполагающих факторов, клинических и патогенетических особенностях заболеваний и лабораторных методов исследования.

Практическая значимость. Проведенные исследования позволяют своевременно выявить пациентов-группы риска развития кандидоза лёгких, нуждающихся в проведении дополнительных микологических, бактериальных, иммуноферментных, вирусологических исследований с целью выявления носительства или инвазии/аллергии другой инфекции. Апробирован и внедрен в практическую деятельность оптимальный лечебно-диагностический алгоритм при сопутствующей патологии. Подтверждено, что взаимоотношение организма с микотической инфекцией, и специфическими бактериями определяются как носительство, инвазия и/или аллергия и диктуют необходимость дифференцированного подхода к лечению, поскольку во многом определяют клиническую картину, течение и период ремиссии заболевания. Для практического здравоохранения проведена оценка эффективности различных групп противогрибковых средств триазолового и имидазолового ряда. Использование алгоритмов лабораторной диагностики облегчит микробиологам процедуру выделения и определения наиболее распространенных оппортунистических грибковых возбудителей. Принципиальная схема обследования больных при подозрении на глубокие микозы, наглядно способствует выделению группы риска больных, у которых наиболее вероятно развитие грибковых инфекций.

Оценка содержания работы. Диссертационная работа написана в традиционном стиле и состоит из введения, главы обзора литературы, трех глав собственных исследований, заключения и списка литературы. Работа хорошо иллюстрирована 20 таблицами и 22 рисунками. Список литературы включает 231 литературных источника.

Введение диссертационной работы в достаточной мере полно освещает основные проблемы микологической пульмонологии в республике. В связи с основными проблемами в области кандидоза лёгких автором поставлена цель исследований и соответственно ей поставлены адекватные задачи.

Обзор литературных сведений представлен современными сведениями последних лет. В достаточной мере хорошо освещены вопросы микологического пейзажа лёгких при кандидозе, дана характеристика патогенетических механизмов формирования микогенной инвазии. Автор очень подробно останавливается на критериях постановки правильного диагноза, а также её классификации.

Во второй главе представлены описание методов исследований, а также принципы распределения пациентов по группам в зависимости от длительности и характера течения патологического процесса.

В третьей главе диссертации автор подробно изучил микробиологический и микологический пейзаж мокроты у пациентов различных групп. Исследования позволили выделить основные приоритетные виды дрожжевых грибов и плесневых грибов, а также сопутствующей бактериальной флоры. Так, микологический анализ мокроты 140 пациентов с заболеваниями лёгких позволил выделить 173 культуры грибковой флоры. Причём большая часть роста грибковой флоры выделена. При этом выращено более 12 видов грибов, как условно-патогенных, так и патогенных грибов. Обращает внимание, что регистрировался рост высокопатогенных плесневых грибов. Среди плесневых грибов в основном представлен грибами вида *Aspergillus flavus* и *Aspergillus terreus*, *Penicillium*, *Mucor* и *Aspergillus niger*. В грибковой флоре преобладают дрожжевые грибы вида *Candida albicans*, *Candida utilis*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*. Бактериальная микрофлора в основном представлена грамположительной, стафилококка и стрептококка (17,1 % и 15,5%) от общего числа выращенных культур в группе. Достоинством работы является изучение основных факторов риска. Результаты анкетного опроса и анамнестических данных показывают, что среди множества факторов риска роста микотической инфекции наиболее важное место отводится таким триггерам, как длительное применение кортикостероидов, антибактериальных средств, а также проживание и работа во влажных условиях. Немаловажным фактором является присущее населению и нашим пациентам факт самолечения. Изучение клинических особенностей позволило автору выявить высокую частоту обострений в весенний период, что объясняется периодом спорообразования грибов.

В диссертационной работе наглядно представлены выписки из историй болезни, которые показывают различные варианты течения кандидоза лёгких, а также регистрацию спустя 2-3 года резкое снижение иммунитета и иммунного ответа на различные виды возбудителей, как грибковой, так и бактериальной флоры. Рентгенологическая картина лёгких пациентов характеризуется прогрессирующей деструкцией лёгочной ткани, слиянием инфильтратов с образованием обширных очагов деструкции. В терминальной стадии основного заболевания практические врачи сталкиваются с ситуацией, когда эффективность противогрибковых препаратов резко снижена, когда формируется микст-инфекция, причём на фоне патологии других органов (внелёгочных грибковых поражений) и систем.

В четвёртой главе автор вполне правильно и последовательно представил результаты иммунологического ответа у пациентов с кандидозом лёгких, поскольку длительное течение заболевания снижает иммунный ответ и способствует созданию порочного круга различных заболеваний, что стимулируется и поддерживается иммунодефицитным состоянием. Что же касается гуморального иммунитета, то результаты показали существенные сдвиги в виде гиперглобулинемии. Изучение количественного содержания иммуноглобулинов IgA, IgM и IgG и E классов показали максимальную их активацию в виде IgE и iIgG зависимого ответа. Помимо данных изменений статистически значимо подтверждается угнетение T-клеточного звена, что нашло отражение в снижении CD4 лимфоцитов, CD25 лимфоцитов, естественных киллеров CD16, а также клеток готовых к запрограммированной гибели или апоптозу CD95. Обращает также внимание значительное угнетение T-хелперной активности с выраженным снижением числа лимфоцитов. Таким образом, результаты полученных исследований позволяют сделать вывод, что у пациентов с кандидозом лёгких имеется выраженное снижение иммунологического ответа, который выражается в угнетении активности нейтрофилов, гиперглобулинемией E. Угнетение T-клеточного звена иммунитета со снижением общего количества T-лимфоцитов, снижение числа лимфоцитов субпопуляционного типа CD4 лимфоцитов, CD25 лимфоцитов, естественных киллеров CD16, а также увеличение числа клеток, готовых к апоптозу CD95. Со стороны иммуноглобулинов регистрируется повышение IgG с ранних стадий заболевания и по сравнению с другими иммуноглобулинами они сохраняются в течение длительного времени (более года). Несмотря на мощную систему иммунного ответа организма, нередко встречаются случаи нарушения системы с летальным исходом.

В 5-й главе автором приводится сравнительная эффективность различных антимикотических препаратов. Результаты сравнительной эффективности антимикотических препаратов при лечении пациентов с кандидозной инфекцией показали высокую эффективность группы новых триазолов в лечении грибов.

В заключении диссертационной работы автором обобщены результаты полученных исследований, проведена интерпретация результатов, на основании которых автором сделаны вполне адекватные научные результаты и рекомендации к практическому использованию.

Степень обоснованности и достоверности каждого результата (нового положения), выводов и заключения сформулированных в диссертации. В диссертации все научные положения, основные научные результаты и рекомендации к практическому использованию чётко отражают поставленные задачи, которые обоснованные и логически вытекают из результатов проведенных исследований. В диссертационной работе автором проанализировано более 231 научной литературы. На основании результатов собственных исследований автором научно обоснованы выводы и практические рекомендации и предложен научно-обоснованный алгоритм тактики ведения пациентов с кандидозом лёгких и подозрением на него. Автореферат полностью отражает основные положения диссертационной работы.

Подтверждение опубликования основных положений, результатов и выводов диссертации. По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых научных журналах, входящих в реестр ВАК при Президенте Республики Таджикистан. Опубликованные работы достаточно полно отражают сформулированные в диссертации основные положения и результаты. Количество и качество опубликованных работ соответствует кандидатской диссертации.

Соответствие автореферата содержанию диссертации. Автореферат полностью отражает содержание диссертации и соответствует требованиям ВАК при Президенте Республики Таджикистан.

Заключение. Диссертационная работа Зоидбоевой Нуринисо Зухурулоевны на тему: «Современные аспекты грибкового поражения лёгких: ранняя диагностика, лечение, профилактика», представляет законченное научное исследование, выполненное на актуальную тему, имеет важное теоретическое и практическое значение. По своей научной новизне, практической значимости, по объёму выполненных исследований и методическому подходу диссертационная работа полностью соответствует

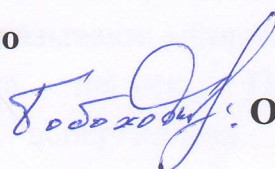
требованиям пункта №163, главы 10 «Типового положения о диссертационных советах», утверждённого постановлением Правительства Республики Таджикистан от 26 ноября 2016 года № 505, предъявляемым к диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 - Внутренние болезни.

Официальный оппонент,

Профессор кафедры фтизиопульмонологии

ГОУ ТГМУ имени Абуали ибни Сино

доктор медицинских наук

 **О. И. Бобоходжаев**

Контактная информация: ГОУ Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино.

Почтовый адрес: Республика Таджикистан, 734003, г. Душанбе, проспект Рудаки 139.

Тел: (37) 224-45-83

Web: www.tajmedun.tj

E-mail: info@tajmedun.tj

