

**УТВЕРЖДАЮ**  
Директор  
Национального центра  
фтизиатрии МЗ КР  
д.м.н., доцент Кадыров А.С.

« \_\_\_\_ » декабря 2017 г.

## **ОТЗЫВ**

**ведущей организации по диссертации 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.**

**1.Актуальность темы исследования и ее связь с общенаучными и общегосударственными программами (запросами практики развития науки и техники).**

Несмотря на положительную эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу в мире в течение последних лет проблема своевременного выявления и лечения внелегочного туберкулеза (ВЛТ) продолжает оставаться актуальной проблемой. В Республике Казахстан отмечается снижение заболеваемости туберкулезом. Однако на фоне относительного благополучия, удельный вес внелегочных форм туберкулеза в общей структуре заболеваемости составляет 15,7 %, в Российской Федерации 16,1%, а в Кыргызской Республике он достигает 27,5%.

В литературе отсутствует единая классификация туберкулеза периферических лимфатических узлов (ТПЛУ) что затрудняет систематизацию работы с данной патологией. Кроме того, нет четких данных о фазах активности туберкулезного лимфаденита и нет единого определения об активности туберкулезного процесса в лимфатических узлах (ЛУ). По данным некоторых авторов активность воспалительного процесса при специфическом поражении ЛУ оценивают по биохимическим или иммунологическим показателям, другие по морфологическим признакам.

Развитие специфического процесса в периферических ЛУ связывают с лимфогематогенным распространением инфекции, как из свежих, так и старых очагов легких и внутригрудных ЛУ. С точки зрения других авторов данное заболевание рассматриваются, прежде всего, как регионарный туберкулезный лимфаденит, возникающий вследствие локальной реакции регионарной лимфатической системы на проникновение микобактерий в организм, с местной эндогенной реактивацией процесса и развитием ТПЛУ.

Во многих исследованиях, например, как Н.А. Охорзиной, 2002; М.В. Чулочниковой, 2005; П.В. Семенченко, 2007; О.И. Гурьевой, 2012 говорится, что пораженный ЛУ обязательно должен подвергаться морфологическому исследованию.

В некоторых работах, Ю. М. Левина, 1986; Н. Р. Рахметова, 1989; А. В. Захарова, 2009; А. В. Казаков, 2011 описаны применения в региональной лимфотропной терапии, как одного из патогенетически обоснованных компонентов лечения, принцип которого заключается в максимальном приближении зоны введения лекарственного препарата к пораженному органу в комплексной терапии специфических и неспецифических гнойно – воспалительных заболеваний.

Ятрогенные осложнения, которые часто встречаются при неадекватной лечебно-диагностической манипуляции при внелегочной форме туберкулеза, необходимость разработок новых малоинвазивных методов диагностики и нового подхода лечения ТПЛУ и обуславливали актуальность работы исследователя, который не вызывает никаких сомнений.

Диссертация выполнена в рамках научно-технической программы Национального научного центра фтизиопульмонологии Министерства здравоохранения Республики Казахстан «Разработка и внедрение новых технологий качественной диагностики и лечения резистентных форм туберкулеза» на 2012-2014гг.

## **2. Научные результаты в рамках требований к диссертациям (п.2.10 “Правил присуждения ученых степеней и паспортов соответствующих научных специальностей” Высшей аттестационной комиссии Кыргызской Республики).**

В работе представлены следующие результаты:

Цель исследования: Совершенствование диагностики и лечения туберкулеза периферических лимфатических узлов путем разработки и внедрения инновационных методов. Изучена эпидемиологическая ситуация ВЛТ в целом в Республике Казахстан за 2010 – 2015 гг., где отмечалось достоверное снижение абсолютного количества выявляемых внелегочных форм туберкулеза (с 2126 до 1410 случаев). Так как в ежегодную национальную статистику не включались поражения периферических ЛУ, автором, проведено исследование удельного веса, впервые выявленного ТПЛУ по г. Алматы и Алматинской области по отчетным данным ННЦФ РК за тот же период. Исследование показало, что удельный вес данной патологии так же неуклонно растет с 5,3% в 2010 году до 10,1% в 2015 году. Автором разработана модель тренда для прогноза последующих изменений, на основании которой можно ожидать снижения заболеваемости ВЛТ в РК.

Дана клинико-морфологическая характеристика ТПЛУ. Проведенные исследования показали, что ТПЛУ чаще выявлялся у женщин в возрасте 40-49 лет, при этом чаще всего поражались шейные ЛУ. Также достаточно часто встречалось специфическое поражение подмышечной группы ЛУ – в 24,0% случаев. Сочетанное поражение ЛУ и легочной ткани было выявлено в 32,5%, где преобладающей клинической формой был инфильтративный процесс (14,7%). Проведенные исследования показали, что основными диагностическими методами при ТПЛУ являются гистологическое исследование пораженной лимфоидной ткани и молекулярно-генетические методы. Последние не только позволяют верифицировать диагноз и подтвердить его активность, но и определить лекарственную устойчивость

МБТ в короткие сроки до начала лечения, что является основанием для правильного выбора ПТП.

Модель атравматической иглы для пункционной биопсии, на которую получен **инновационный патент № 67431**. Данная атравматическая игла в 100% позволяет получить достаточный объем патологического материала из пораженного ЛУ, с его дальнейшим гистологическим исследованием и верификацией диагноза на ранней стадии воспаления, а также предотвращает развитие грубых изменений на коже, которые развиваются в случае использования традиционной биопсии.

Применение лимфотропной терапии при ТПЛУ. Лимфотропное введение 10% раствора изониазида в дозе 3,0 мл в течении месяца в верхнюю треть внутренней поверхности плеча с пораженной стороны способствовало у 63,6 % больных в течении 1-1,5 месяца уменьшению размеров пораженных ЛУ. Также изучен иммунологический статус и содержание цитокинов до и во время лимфотропной терапии у больных с ТПЛУ. Исследование показало, что отмечается повышение содержания таких цитокинов как IL-1 $\beta$ , IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  к концу интенсивной фазы лечения, тогда как уровень IL-2 остался без изменений. При этом отмечалось стойкое и достоверное снижение клеточного иммунитета за счет уменьшения количества CD4+ клеток и увеличения CD8+ клеток (до 31,5 $\pm$ 12,0% и 52,2 $\pm$ 13,2% соответственно).

### **3. Степень обоснованности и достоверности каждого результата (научного положения), выводов и заключения соискателя, сформулированных в диссертации.**

Диссертационная работа Човдурбаева Н.Ж. выполнена на достаточном количестве тематических больных для получения достоверных результатов и выводов с использованием современных методов исследования, соблюдена этапность исследования и обеспечена высокая достоверность полученных результатов, которые полностью соответствуют цели научного исследования. Поставленные в диссертации задачи выполнены в полном объеме.

Научные результаты диссертации сформулированы в пяти выводах.

В первом выводе отражены полученные автором данные по эпидемиологическому анализу ВЛТ в РК и свидетельствует о тенденции к увеличению удельного веса ВЛТ среди взрослых больных в течении 6 лет и уменьшение данного показателя среди детей. Разработана регрессионная модель тренда абсолютного количества случаев ВЛТ показала предполагаемое снижение этого показателя в ближайшие 1-2 года.

Во втором выводе отражаются клиничко-морфологические особенности ТПЛУ, где установлены гендерные различия (в 60,4% у женщин,  $p \leq 0,05$ ), особенно локализуются в шейных ЛУ (50,4%) при  $p \leq 0,05$ , морфологически встречаются абсцедирующие и свищевые стадии (в 32,6% и 21,6% соответственно).

В третьем выводе отражена эффективность использования атравматической иглы для пункционной биопсии при использовании которой повышает общую чувствительность методов диагностики ТПЛУ в 2,1 раза т.е. с 29,6% до 62,8%, за счет 100% применения гистологической и молекулярно-генетической верификации диагноза.

В четвертом выводе отражена эффективность лимфотропного введения 10% раствора изониазида в дозе 3,0 мл в течение месяца, которая приводит к быстрому уменьшению размеров пораженных ЛУ с VII до V размера у 63,6% больных и предупредило развитие абсцедирования пораженного ЛУ у 41,8% больных.

В пятом выводе представлены результаты в цитокиновом профиле у исследуемых больных основной группы, где количество IL-1 $\beta$  и TNF $\alpha$  имеет тенденцию к нивелированию ( $455,22 \pm 45,12$  и  $2,52 \pm 0,26$  соответственно) на 2 мес., достигая к концу курса химиотерапии почти нормы, кроме IL-2, содержание которого оставалось пониженным до конца наблюдения. В иммунном статусе больных основной группы отмечалось статистически значимое ( $p \leq 0,05$ ) 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.

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

В результате проведенных комплексных исследований диссертантом получен ряд новых положений:

При проведении анализа динамики эпидемиологических показателей по ВЛТ выявлено снижение заболеваемости туберкулезом в Республике Казахстан, при этом удельный вес ВЛТ остается на высоком уровне и имеет тенденцию к росту. Изучение возрастной структуры ВЛТ в РК в динамике показало, что данная патология во все годы преобладала среди детского населения. Однако динамика изменения этих показателей за 2010-2015гг была различной среди детского и взрослого населения. Так, у взрослых удельный вес ВЛТ ежегодно увеличивался в среднем на 2,95%, тогда как у детей он ежегодно снижался в среднем на 0,5%.

Автором разработана регрессионная модель, на основании которой можно ожидать снижения заболеваемости данной патологией в Республике Казахстан.

Автором изучена клинико-морфологическая характеристика ТПЛУ и сравнительные результаты бактериологических методов исследования. ТПЛУ в сочетании с туберкулезом легких выявляется в 32,5%, поражаются в основном шейные (48,9%) и подмышечные (24%) ЛУ. В 21,7% туберкулез периферических лимфоузлов выявляется в запущенной свищевой форме.

Автором усовершенствован хирургический подход к диагностике ТПЛУ путем создания атравматической иглы для пункционной биопсии, на которую получен **инновационный патент №67431**. При использовании, которой повышает общую чувствительность методов диагностики ТПЛУ в 2,1 раза, за счет 100% применения гистологической и молекулярно-

генетической верификации диагноза, при этом оставляет минимальный след на коже.

Автором применено и доказано, что лимфотропное введение 10% раствора изониазида в дозе 3 мл в течение месяца во внутреннюю поверхность верхней трети плеча приводит к быстрому купированию симптомов интоксикации, уменьшению размеров ЛУ и в 41,8% случаев предупредило его абсцедирование.

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

Положения диссертации Човдурбаева Нурпейса Жумабаевича на тему: «Совершенствование диагностики и лечения туберкулеза периферических лимфатических узлов» представляет собой комплексное исследование в проблеме диагностики и лечения ТПЛУ. Все направления в диссертационной работе едины и логично вытекают один из другого. Результаты исследования характеризуются внутренним единством, последовательностью изложения материала и направленностью на решение поставленной цели и задачи.

#### **6. Подтверждение опубликованных основных положений, результатов и выводов диссертации.**

По теме диссертации опубликовано 12 научных статей, в том числе 4 работ в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, из них 2 в Российской Федерации и 2 Кыргызской Республике.

По данным диссертационной работы получены 2 инновационных патента.  
Изданы 2 методические рекомендации.

#### **7. Соответствие автореферата содержанию диссертации.**

Содержание автореферата диссертационной работы Н.Ж. Човдурбаева в полном объеме включает в себя результаты проведенных исследований и соответствует содержанию диссертации требованиям ВАК КР. Общая

характеристика работы по актуальности, научной и практической значимости, выводам в диссертации и автореферате одинаковы. Резюме на кыргызском и английском языках отражает суть материалов диссертационного исследования.

#### **8. Соответствие содержания диссертации специальности по которой представляется к защите.**

Диссертация Човдурбаева Н.Ж. соответствует специальности 14.01.16 – фтизиатрия.

#### **9. Недостатки по содержанию и оформлению диссертации.**

Оценивая научную работу в целом, необходимо отметить ее высокий уровень. Полученные диссертантом результаты тщательно обработаны, проиллюстрированы таблицами и рисунками хорошего информационного и технического качества. Диссертация написана грамотным литературным языком, легко читается и воспринимается. Принципиальных замечаний по содержанию диссертационной работы Човдурбаева Н.Ж. нет. В тексте диссертационной работы местами имеются опечатки и стилистические ошибки, которые не снижают ценности работы и не искажают его смысла.

#### **10. Соответствие диссертации требованиям, предъявляемым «Правилами присуждения ученых степеней» Высшей аттестационной комиссии Кыргызской Республики.**

Диссертационная работа Човдурбаева Нурпейса Жумабаевича на тему: «Совершенствование диагностики и лечения туберкулеза периферических лимфатических узлов», представляет собой законченный самостоятельный квалифицированный научный труд, посвященный актуальной проблеме фтизиатрии, имеет важное медицинское и социальное значение.

По актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне, практической значимости диссертационная работа Н.Ж.

Човдурбаева соответствует 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, а автор работы достоин искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия.

Отзыв обсужден на заседании Ученого совета Национального центра фтизиатрии Кыргызской Республики. Протокол № 4 от 12 декабря 2017 года.

Председатель ученого совета  
Национального центра фтизиатрии МЗ КР,  
кандидат медицинских наук

Абдиев М. Дж.

Секретарь ученого совета  
Национального центра фтизиатрии МЗ КР,  
кандидат медицинских наук

Гончарова З. К.