

ОТЗЫВ
ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА
доктора медицинских наук, профессора
Вольфа Сергей Борисовича

на диссертацию Гопоняко Светланы Владимировны «Ранняя диагностика туберкулеза легких у женщин репродуктивного возраста в условиях циркуляции вируса SARS Cov-2», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия, отрасли – медицинские науки.

**Соответствие диссертации специальности и отрасли науки,
по которым она представлена к защите**

Диссертационная работа Гопоняко Светланы Владимировны «Ранняя диагностика туберкулеза легких у женщин репродуктивного возраста в условиях циркуляции вируса SARS Cov-2», по цели, задачам, объекту, предмету, использованным методам исследования и полученным результатам, соответствует специальности 14.01.16 – фтизиатрия, отрасли – медицинские науки.

Актуальность темы диссертации

Туберкулез является инфекционным, социально-значимым заболеванием. Несмотря на значительные успехи белорусского здравоохранения за последние десятилетия он остается социально-экономическим бременем в республике, в том числе за счет распространения его лекарственно-устойчивых форм. Пандемия инфекции COVID-19 внесла свой негативный вклад в эпидемиологию туберкулеза. По последним данным, впервые за длительное время отмечается рост глобального числа новых случаев туберкулеза и смертности от него.

В нашей стране женщины занимают около 25% в структуре заболевших туберкулезом, из них значительную часть составляют женщины репродуктивного возраста. Туберкулез этой группы женщин, является не только медицинской, но и социальной проблемой, что связано с важной ролью женщины – деторождением. Развитие беременности, ее течение, роды и послеродовый период влияют на здоровье женщины, изменяя ее гормональный и иммунологический статус, создавая благоприятные условия для развития туберкулеза. Наличие ряда факторов: Вич-инфекция, сахарный диабет, использование иммунодепрессантов, кахексия и др. может стать триггером в развитии туберкулезной инфекции у беременной женщины. Влияние беременности на течение туберкулезного процесса известно достаточно хорошо. Однако, публикаций при сочетании беременности с инфекцией COVID-19 и латентной туберкулезной инфекцией (ЛТБИ) практически нет. Взаимодействие короновиральной и латентной туберкулезной инфекции в настоящее время находится в стадии изучения. Существует предположение, что угнетение иммунного ответа вирусом SARS Cov-2 может создать предпосылки

для активации ЛТБИ с последующим ее размножением и развитием туберкулезного воспаления.

В диссертационном исследовании поднимается еще одна важная проблема – выявление туберкулеза у заболевших COVID-19. Публикации, касающиеся такого сочетания, в том числе и у беременных женщин, указывают на сложность дифференцирования этих двух патологий по симптомам и рентгенологическим изменениям, что требует проведения дополнительных специфических тестов.

Все вышеизложенное подчеркивает актуальность изучения вопросов течения туберкулеза у женщин репродуктивного возраста, значимости влияния отягощающих факторов, в том числе на фоне беременности и при инфекции COVID-19, а также его своевременного выявления.

Степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений, выносимых на защиту

Диссертационное исследование С. В. Гопоняко соответствует перечню приоритетных направлений научной, научно-технической и инновационной деятельности Республики Беларусь на 2021–2025 годы, утвержденному Указом Президента Республики Беларусь от 07.05.2020 № 156. Диссертация выполнена в рамках научно-исследовательской работы «Разработать алгоритм прогнозирования постCOVID-19 ассоциированной патологии на основании изучения клинико-лабораторных и функциональных показателей» (791-8.1 ГПНИ 11951551), выполняемой в рамках ГПНИ 4 «Трансляционная медицина», подпрограмма 4.2 «Фундаментальные аспекты медицинской науки» (сроки выполнения 01.01.2022-31.12.2024).

Новизна полученных Гопоняко С. В. результатов и положений, выносимых на защиту, не вызывает сомнений и заключается в том, что:

– впервые проведена эпидемиологическая оценка туберкулеза у женщин репродуктивного возраста в Гомельской области. Показана значимо высокая доля лекарственно-устойчивого туберкулеза у этой категории заболевших в сравнении с общей когортой.

– установлены отягощающие туберкулез факторы, характерные для этого контингента заболевших. Доказана взаимосвязь астенической конституции с индексом массы тела менее 20, тубконтактом, отягощенным по туберкулезу анамнезом, интергенетическим интервалом менее 2 лет с развитием заболевания.

– выявлена и доказана взаимосвязь туберкулезного воспаления у женщин репродуктивного возраста с гормональным статусом. У женщин 18-45 лет, страдающих туберкулезом, в сравнении со здоровыми лицами установлено значимо высокое содержание в сыворотке крови кортизола и пролактина на фоне низкого уровня прогестерона.

– показано снижение уровня γ -интерферона у беременных женщин в сравнении со здоровыми без беременности ($<1,0$ пг/мл, $AUC=0,81$, 95% ДИ 0,71-0,91). Присоединение инфекции COVID-19 еще более значимо снижает уровень

интерлейкина у беременных женщин ($<0,3$ пг/мл, AUC=0,72, 95% ДИ 0,61-0,83).

– установлено, что ЛТБИ выявляется у беременных женщин с инфекцией COVID-19, имеющих факторы риска развития туберкулеза. Предложено использование у этой группы женщин γ -интерферонового теста, исследование мокроты на наличие *M. Tuberculosis*, метода определения ожидаемого объема поражения легких, направленных на своевременное выявление туберкулеза.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором четко сформулированы цель и задачи исследования, для решения которых логично построен дизайн работы. Ретроспективно обследовано 2450 пациентов для изучения эпидемиологической значимости ТБ у женщин репродуктивного возраста. С целью решения поставленных задач были сформированы группы из 163 женщин в возрасте 18-45 лет. Работа проводилась с использованием современных инструментальных, лабораторных и молекулярно-генетических методов исследований.

Статистическая обработка материала выполнена лицензионной программой «Statistica 8.0. Статистический анализ проведен с использованием современных методов статистической обработки – описательная статистика, критерий Шапиро-Уилка, U-тест Манна-Уитни, точный двусторонний тест Фишера, ROC-анализ. Сравнение долей проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. Достоверность представленных результатов не вызывает сомнений и с точки зрения методического подхода, и в части обоснованного использования статистических методов. Результаты полученных исследований соответствуют поставленной цели и задачам. Они в полной мере отражены в положениях, выносимых на защиту и в выводах.

Заключительные выводы, сформулированные в диссертационной работе С. В. Гопоняко достоверны, последовательны, логично вытекают из результатов исследования. Практические рекомендации, разработанные на их основании, являются обоснованными и объективными.

Таким образом, работа является завершенным научным квалификационным исследованием. Применение современных методов диагностики и статистического анализа подтверждает достоверность полученных результатов, обоснованность выносимых на защиту положений и рекомендаций по практическому использованию.

Научная, практическая, экономическая и социальная значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию

Научная значимость диссертационной работы С.В. Гопоняко заключается в проведении комплексной эпидемиологической оценки туберкулеза у женщин репродуктивного возраста, что помогло понять значимость этого контингента в формировании резервуара туберкулезной инфекции в Гомельской области. Автором установлена высокая доля лекарственно-устойчивого туберкулеза среди

этого контингента заболевших и определены значимые отягощающие факторы, влияющие на развитие и течение туберкулеза у женщин в возрасте 18-45 лет. Выявлено влияние туберкулезной инфекции на гормональный статус женщин репродуктивного возраста. В работе установлено, что у женщин этой категории, заболевших COVID-19 и имеющих факторы риска, часто выявляется ЛТБИ. Это создает благоприятные предпосылки для развития туберкулеза в будущем. Также в исследовании показана сложность проведения дифференциальной диагностики при наличии одновременно ковидной пневмонии и туберкулеза легких.

Практическая значимость определяется разработкой и доказательством целесообразности использования предложенного метода определения ожидаемого объема поражения легких, основанного на высоте и длительности гипертермии, позволяющего заподозрить наличие туберкулеза у женщин репродуктивного возраста, в том числе и беременных, с инфекцией COVID-19 и наличием факторов риска (утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь инструкция по применению регистр. №005-0221, 21.05.2021). Автором предложены рекомендации по наблюдению за этим контингентом, подтверждена целесообразность использования квантиферонового теста и молекулярно-генетических методов для выявления *M. Tuberculosis* в мокроте.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

Основные положения диссертации отражены в 22 научных работах. Из них – 8 статей в журналах и сборниках, рекомендованных ВАК для опубликования результатов диссертационных исследований общим объёмом 3,8 авторских листа, 8 статей и тезисах в сборниках научных трудов, материалах международных и республиканских конференций, конгрессов (общий объём – 2,1 авторских листа), 6 тезисов. Соискателем в соавторстве подготовлена 1 инструкция по применению «Метод определения объема поражения легких у пациентов с инфекцией, вызванной SARS Cov-2», регистрационный № 005-0212, утвержденная в Министерстве здравоохранения Республики Беларусь 21.05.2021.

Результаты диссертационного исследования апробированы на международных конгрессах, а также республиканских научно-практических конференциях.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Диссертационная работа оформлена в соответствии с Инструкцией о порядке оформления диссертации, диссертации в виде научного доклада, автореферата диссертации и публикаций по теме диссертации, утвержденной Постановлением ВАК Республики Беларусь от 28.02.2014 № 3 (в редакции постановления ВАК Республики Беларусь от 22.08.2022 № 5). Работа изложена на 93 страницах и состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, главы с описанием материалов и методов проведенного исследования, глав с изложением собственных результатов

исследований, заключения, списка использованных источников и приложений. Диссертация иллюстрирована 11 рисунками, содержит 9 таблиц. Библиографический список включает 110 использованных источников на русском и иностранном языках, 22 публикации диссертанта. Приложения включают инструкцию по применению и акты внедрения результатов. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации, отражает цель, задачи, основные положения диссертации, выводы.

Соответствие научной квалификации ученой степени, на которую претендует диссертант

Диссертация Гопоняко Светланы Владимировны «Ранняя диагностика туберкулеза легких у женщин репродуктивного возраста в условиях циркуляции вируса SARS Cov-2», представляет собой законченную научно-исследовательскую работу, которая выполнена на высоком методическом и научном уровне и соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Научная квалификация автора, как это видно из материалов диссертации, автореферата, списка научных работ, апробации результатов исследования на научных форумах, уровня теоретической подготовки, владения современными методами исследования и статистической обработки, способности к правильному анализу и интерпретации полученных результатов, свидетельствуют, что автор соответствует требованиям, предъявляемым к соискателю ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия, отрасли – медицинские науки.

Замечания

1. В автореферате на стр. 10 имеется опечатка, «...у женщин репродуктивного роста (возраста).

2. В диссертации на стр. 18, «...особое значение приобретают высокочувствительные молекулярно-генетические методы детекции *M. Tuberculosis*, не требующих (ие) длительного времени...»

3. Там же на стр. 45 рис.4.3 в группе ВИЧ- МБТ+ напечатано 65,9%, в тексте эта доля указана как 66,0% «... при ВИЧ-позитивном статусе *M. Tuberculosis* в мокроте обнаруживалась достоверно чаще, чем при ВИЧ-негативном (доли составили 84,8% (75,0-91,9) и 66,0% (60,2-71,4%).

4. Там же на стр. 61 употребление термина нетяжелая пневмония «... у 22/45 – нетяжелая или тяжелая пневмония...» не совсем корректно.

5. Вопрос. Почему в группе женщин репродуктивного возраста, страдающих туберкулезом, высокая доля лекарственно-устойчивых форм (42,2%)?

6. Вопрос. Почему в группе здоровых женщин у 45,7% отмечено снижение уровня кортизола?

Указанные замечания не являются принципиальными и, ни в коей мере, не снижают научной и практической значимости диссертационной работы Гопоняко С. В.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Гопоняко Светланы Владимировны «Ранняя диагностика туберкулеза легких у женщин репродуктивного возраста в условиях циркуляции вируса SARS Cov-2», является законченной, самостоятельно выполненной квалификационной научной работой, решающей важную научно-практическую задачу современной фтизиатрии, заключающуюся в совершенствовании диагностики туберкулеза у женщин репродуктивного возраста в условиях циркуляции вируса SARS Cov-2, содержит новые научно-обоснованные результаты и имеет важное практическое значение.

Диссертационная работа Гопоняко Светланы Владимировны полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям п.п. 20, 21 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, утвержденного Указом Президента Республики Беларусь 17.11.2004 № 560 (в редакции Указа Президента Республики Беларусь 02.06.2022 № 190), а ее автору может быть присуждена ученая степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия за:

– выявление значимости группы женщин репродуктивного возраста (15,1%) в общей когорте, впервые заболевших туберкулезом в Гомельской области и установление в ней высокой доли лекарственно-устойчивых форм (42,2%);

– установление факторов, способствующих развитию туберкулеза у женщин репродуктивного возраста, беременных и после деторождения, что позволило разработать методы своевременной персонифицированной диагностики туберкулеза в этой группе.

– выявление снижения уровня γ – интерферона у беременных женщин и его дальнейшее снижение при присоединении инфекции COVID-19, что может способствовать развитию туберкулеза при наличии ЛТБИ и факторов риска;

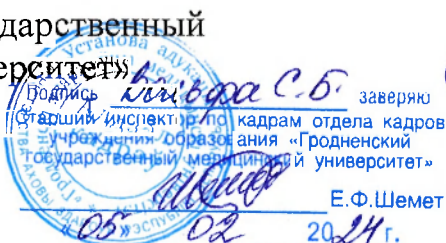
– установление у беременных женщин с инфекцией COVID-19, имеющих факторы риска, наличие ЛТБИ, что позволило разработать и обосновать методику своевременного выявления туберкулеза, используя квантифероновый тест, молекулярно-генетические методы обнаружения M. Tuberculosis и метод определения ожидаемого объема поражения легких.

Выражаю согласие на размещение моего отзыва на официальном сайте учреждения образования «Минский государственный медицинский университет» в глобальной компьютерной сети «Интернет».

Официальный оппонент

доктор медицинских наук, профессор,
проректор по научной работе
учреждения образования

«Гродненский государственный
медицинский университет»



С.Б. Вольф