

УТВЕРЖДАЮ  
Проректор по научной работе ФГБОУ ВО  
«Первый Санкт-Петербургский  
государственный медицинский университет  
имени академика И.П.Павлова»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации,  
академик РАН, д.м.н., профессор



Ю.С. Полушин

2021 г.

### О Т З Ы В

ведущего учреждения о научно-практической ценности диссертации Зоидбоевой Нурунисо Зухурулоевны 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

- 1. Актуальность затрагиваемой проблемы научной работы.** Затяжные и хронические заболевания лёгких являются одной из самых актуальных проблем в клинике внутренних болезней и клинической медицины в целом. В Республике Таджикистан на протяжении полувека болезни органов дыхания стабильно занимают лидирующее положение, уступая лишь сердечно-сосудистой патологии. Не последнее место в структуре заболеваемости отводится грибковым поражениям лёгких. Анализ причин распространения грибковой инфицированности в республике показал неопровержимые факты увеличения удельного веса тяжелых, порой малокурабельных форм грибковых заболеваний, которые приводят к инвалидизации и грозным последствиям со смертельным исходом. С позиций патофизиологии подобные тенденции в пульмонологии обусловлены утратой прочности иммунобиологических механизмов адаптации организма к среде обитания, т.е. интимных биоэнергетических механизмов, лежащих в основе саморекompенсации физиологических процессов устойчивости и защиты. Быстрая хронизация грибкового обсеменения и затяжной характер течения обусловлены нарушениями функционирования компонентов иммунной системы, возникающими на фоне неблагоприятной экологической обстановки, повторных инфекционных заболеваний, урбанизации жизни, нерационального применения антибактериальных препаратов. Важными моментами в этиопатогенезе грибкового поражения лёгких является влияние ассоциированной микробной и грибковой флоры. Ассоцианты влияют на

основные биологические свойства друг друга, например, известно, что стафилококки активируют патогенные и вирулентные свойства дрожжеподобных грибов, приводя к утяжелению течения заболеваний и устойчивости грибов к антимикотикам. Проблема взаимоотношения грибов и макроорганизма у больных, страдающих затяжной и хронической бронхолегочной патологией, в литературе мало освещена и требует углубленного изучения. На сегодняшний день в республике остаются малоизученными аспекты распространения, триггеры роста грибов, микологические виды и разновидности грибов, а также иммунологическое состояние при системном кандидозе. Нерешёнными являются методы диагностики, лечения и профилактики. На основании вышеизложенного представленное диссертационное исследование является актуальным и своевременным.

1. **Основные научные результаты в рамках требований к кандидатским диссертациям.** С учётом актуальности проблемы автором грамотно определены цель и задачи, адекватно и успешно решены. Диссертационная работа имеет традиционное построение и изложена на 179 страницах компьютерного текста. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы описания материала и методов исследования, методов статистической обработки результатов, трёх глав собственных исследований, главы обсуждения результатов и заключения, выводов, рекомендаций для практического здравоохранения и списка использованной литературы. Библиографический указатель содержит 231 источников литературы, из которых 186 на русском языке и 45 иностранных авторов. Материалы диссертации иллюстрированы 22 рисунками и 20 таблицами.

Во **введении** автором подробно освещены аспекты необходимости изучения данной проблемы и показана ее актуальность.

**Глава «Обзор литературы»** составляет 30 страниц компьютерного текста. В данной главе автором освещены вопросы патогенетического влияния патогенных грибов на организм человека. Также рассматриваются основные триггеры и особенности роста и размножения грибов в различных климатических зонах. Обобщены литературные сведения последних лет по вопросам диагностики и лечения.

Во **второй главе** автор подробно останавливается и обосновывает необходимость распределения пациентов по длительности и форме бронхолегочной патологии. Важным моментом является выявление пациентов с длительным применением кортикостероидов. Методики исследования современные и соответствуют поставленным задачам.

**Глава 3.** На первом этапе диссертационных исследований автором представлены результаты микологического анализа мокроты 140 пациентов с заболеваниями лёгких, что позволило выделить 173 культуры грибковой флоры. Большая часть роста грибковой флоры выделена у пациентов с хроническими заболеваниями и кандидозом лёгких, составляя 76% от общего числа обследованных. При этом выращено более 12 видов грибов, как условно-патогенных, так и патогенных грибов. Из выращенных культур грибов основная часть грибов относится к роду *Candida*

albicans. Нередко регистрировался рост высокопатогенных плесневых грибов, большая доля которых также приходится также на пациентов 1 группы. Среди плесневых грибов в основном представлен грибами вида *Aspergillus flavus* и *Aspergillus terreus* количество которых составило по 5 (2,8%) культур.

В данной главе представлены результаты многолетнего наблюдения и анкетного опроса, что позволяет автору составить список приоритетных факторов-триггеров роста грибов. При этом практический опыт работы указывает, что многие адгезивные свойства грибов увеличиваются при сочетании двух и более факторов риска, а также усугубляются повышенным уровнем сахара крови.

Представлены результаты клинико-лабораторного обследования пациентов с грибковым обсеменением лёгких, что позволяет автору выделить основные клинические формы течения кандидоза лёгких и выделить основные клинические симптомы и синдромы.

**В 4-й главе** диссертации подробно описаны результаты исследования иммунологической реактивности организма. Полученные результаты продемонстрировали наличие нарушений функционирования иммунной системы у обследованных больных. Автором показано снижение фагоцитарной активности макрофагов и нейтрофилов, а также Т-клеточного звена иммунной системы. В то же время отмечено повышение активности гуморального звена иммунитета за счет повышения продукции иммуноглобулинов IgA, IgM и, особенно, IgE и IgG. Высокий уровень IgE свидетельствовал о выраженной сенсibilизации пациентов к грибам и склонности к аллергическим реакциям и заболеваниям.

**В 5-ой главе** автором проводится оценка сравнительной эффективности различных антимикотических препаратов. При лечении пациентов с кандидозной инфекцией показана высокая эффективность группы новых триазолов в лечении заболевания. Однако остался нерешенным вопрос о длительности антимикотической терапии с целью элиминации грибковой инфекции или необходимости повторных курсов лечения триазолами.

В заключении диссертационной работы автором обобщены результаты полученных исследований, проведена интерпретация результатов.

Таким образом, полученные результаты диссертационной работы в целом способствуют решению основополагающей проблемы патогенетического подхода к дифференциальной диагностике грибов, методов его профилактики, контроля и лечения. На основе полученных результатов исследования стало возможным применение триазоловых препаратов для лечения больных, инфицированных грибами рода *Candida* при других бронхолёгочных заболеваниях. Использование в диссертации системного подхода, при котором автором проведено комплексное клиническое, микробиологическое и иммунологическое исследование систем, имеющих непосредственное отношение к тактике ведения пациентов, алгоритму лечения пациентов с кандидозом лёгких. Эти вопросы на сегодняшний день остаются новыми и малоизученными направлениями внутренней медицины.

- 2. Личный вклад соискателя** состоит в его участии на всех этапах проведенных исследований, получении данных, обработки первичного материала, подготовки публикаций и докладов – 80-85%. Автором самостоятельно выбрана цель и задачи исследований. Автор принимала непосредственное участие в выборе и налаживании методик исследования, проведение лабораторных исследований, в сборе материала – 100%. Автором самостоятельно проведены диагностические и инструментальные процедуры при обследовании пульмонологических пациентов.
- 3. Степень обоснованности и достоверности каждого результата (нового положения), выводов и заключения соискателя, сформулированных в диссертации.** В диссертации все научные положения, выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным задачам, грамотно обоснованы и логически вытекают из результатов проведенных исследований. Правильно выбранное направление исследования, соответствие способов его реализации поставленным задачам и целям, комплексность исследования, применение современных, информативных методов исследования и новых доступных технологий, достаточный объём материала позволяющий получить статистически достоверные результаты, тщательное теоретическое и практическое обобщение полученных результатов исследования, обеспечивали обоснованность и достоверность результатов, выводов и заключения. Кроме того, достоверность результатов и выводов подтверждается применением адекватных методов статистического анализа, широкой апробацией результатов в научной печати, республиканских и международных конференциях; реализацией полученных результатов в образовательно-научных и практических учреждениях системы здравоохранения Республики Таджикистан, что подтверждено справками о внедрении результатов научной работы.
- 4. Научная новизна и практическая значимость работы.** Диссертационная работа является одной из первых в Республике, посвященных изучению грибковой инфицированности лёгких, факторов риска, распространённости и методов лечения. Впервые проведен глубокий анализ клинико-лабораторных симптомов грибковой инфекции, степени и глубины поражения легочной ткани, изучены основные иммунологические нарушения характерные для грибковой инвазии лёгких. Показана взаимосвязь вида сенсibilизации (микогенная или в сочетании с бактериальной) с характером течения заболевания и состоянием иммунной системы. С научной точки зрения определены основные виды паразитирования дрожжевых и плесневых грибов. На большом клиническом материале определены частота и основные триггеры роста микогенной инфекции у пациентов групп риска. Отмечена динамика роста и изменения видового разнообразия условно-патогенных возбудителей в патогенезе грибковых заболеваний. Приведена клинико-микологическая классификация наиболее распространенных инфектантов. 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.

5. **Подтверждение опубликования основных положений, результатов и выводов диссертации.** По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе 3 в рецензируемых научных журналах, входящих в реестр ВАК при Президенте РТ.
6. **Соответствие автореферата содержанию диссертации.** Автореферат полностью отражает содержание диссертации и соответствует требованиям ВАК при Президенте Республики Таджикистан.
7. **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.** Результаты диссертационных исследований используются в научной работе пульмонологических отделений и в практической деятельности врачей общей практики г. Нурек, Республиканского профпатологического центра г. Душанбе, в клинической практике пульмонологических отделений ГКБ №2 г. Душанбе, в педагогической работе кафедр внутренних болезней ГОУ «Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино».
8. **Замечания и вопросы к диссертанту.**

1. В настоящее время не ставится диагноз «хроническая пневмония». Его заменил диагноз «хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)».
2. Вывод 1. Вряд ли можно говорить об иммунологической недостаточности при высоких уровнях IgA, IgG и, особенно, IgE. Более логично говорить о разнонаправленной реакции иммунной системы на грибковую инфекцию: стимуляцию гуморального звена иммунитета и угнетения Т-клеточного звена иммунитета.

Вопросы:

1. Какие глюкокортикоидные гормоны получали обследованные пациенты – системные и/или ингаляционные? При использовании системных или ингаляционных глюкокортикоидов чаще выявлялась грибковая инфекция?
2. Как часто встречался у обследованных больных кандидоз пищевода?
3. Какова была длительность терапии антимикотическими препаратами?
4. В выводе 5 «...рентгенологические признаки по типу инфаркт-пневмонии». На самом деле имели место случаи: ТЭЛА и развития инфаркт-пневмонии или это были случаи инфильтративного (инвазивного) кандидоза?

Замечания не носят принципиального характера и не влияют на положительную оценку диссертационной работы, а вопросы носят дискуссионный характер.

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Зоидбоевой Н.З. на тему: «Современные аспекты грибкового поражения лёгких: ранняя диагностика, лечение, профилактика», по специальности 14.01.04-Внутренние болезни, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных исследований, решена важная для научной и практической медицины задача патогенетического подхода к диагностике и лечению кандидоза лёгких в аспекте контроля эффективности лечения.

По актуальности, 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 наук, а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 - Внутренние болезни.

Диссертация и отзыв обсуждены и одобрены на заседании кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак.Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.И.П.Павлова Минздрава России», протокол № 5 от 19 мая 2021 г.

Председатель заседания: заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак.Черноруцкого с клиникой профессор Трофимов Василий Иванович.

Заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак.Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации  
доктор медицинских наук, профессор



В.И.Трофимов

Адрес: 197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул.Льва Толстого, д. 6-8. Тел: 8 (812)338-78-95; e-mail: info@1spbgmu.ru, Web-сайт: <https://www.1spbgmu.ru/ru/>

