

«Утверждаю»

Ректор федерального государственного  
бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования «Курский  
государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской  
Федерации, профессор

Лазаренко В.А.

« 27 » Июль 2016 г.



### **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

о научно-практической ценности диссертационной работы ЖАКОТ АННЫ  
НИКОЛАЕВНЫ на тему «Влияние технологии забора материала на  
достоверность результатов бактериологического исследования дыхательных  
путей у больных со злокачественными опухолями лёгких », представленную на  
соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям  
03.02.03 – микробиология и 14.01.12 – онкология

#### **Актуальность избранной темы исследования**

В настоящее время инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, представляют значительную проблему вследствие их широкого распространения, негативных последствий для здоровья пациентов, персонала и экономики государства. В процессе лечения пациентов со злокачественными опухолями лёгких самым частым осложнением является респираторная инфекция. При этом одним из наиболее грозных осложнений, приводящих к смерти больных, оперированных по поводу рака лёгкого, несмотря на антибактериальную профилактику, является нозокомиальная пневмония. В 50-90% случаев рак лёгкого сочетается с хронической обструктивной болезнью лёгких, которая, как правило, ассоциирована с инфекцией дыхательных путей. Противоопухолевое лечение этой категории больных проходит особенно тяжело из-за более частых инфекционных осложнений лёгких. В то же время сегодня отсутствует единое мнение о роли различных микроорганизмов в развитии нозокомиальной пневмонии и не вполне ясным представляется вопрос о характере и значимости микробной колонизации нижних отделов дыхательных путей. Антимикробная терапия зачастую назначается на эмпирической основе, без учёта данных о структуре возбудителей и их чувствительности к лекарственным препаратам, тогда как ведущие отечественные пульмонологи считают тщательное изучение микробиоты дыхательных путей необходимым условием для назначения адекватной противомикробной терапии. Установление этиологического диагноза существенно повышает требования к уровню бактериологического

обследования больных. Для проведения адекватной противомикробной терапии у больных со злокачественными опухолями лёгких необходимо подробное микробиологическое изучение материала из дыхательных путей. Такой подход позволит уменьшить количество инфекционных осложнений и улучшит результаты лечения в онкологической клинике.

Самый широко применяемый материал для микробиологического исследования нижних отделов дыхательных путей – это мокрота. Так как мокрота у пациентов отходит зачастую плохо и по ней трудно сделать адекватное заключение и поставить диагноз, помогает бронхоскопия с забором бронхиального аспирата/смыва с последующим бактериологическим исследованием. Недостатком материала бронхиального смыва является значительное разведение трахеобронхиального содержимого. Инвазивные методы исследования (эндотрахеальный аспират; материал, взятый при бронхоскопии с помощью «защищённых» катетеров или щётки; бронхоальвеолярный лаваж) являются более информативными, так как вероятность контаминации образцов в верхних дыхательных путях намного ниже. Однако применение этих процедур связано с техническими сложностями, высокой стоимостью и требует высокой квалификации персонала.

Всё вышеизложенное свидетельствует об актуальности избранной А.Н. Жакот темы диссертационного исследования.

#### **Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации**

Основу научной новизны результатов, полученных А.Н. Жакот, составляет микробиологическое исследование содержимого дыхательных путей у больных со злокачественными опухолями лёгких, в том числе, ассоциированных с хронической обструктивной болезнью лёгких. Автором впервые показано, что стандартные методы забора материала не всегда достоверны и не удовлетворяют запросам клиницистов. При стандартных методах (мазки из зева, забор мокроты) практически всегда происходит контаминация материала в верхних отделах дыхательных путей, что даёт искажённое представление о характере инфицирования лёгких. Диссертантом установлено, что в верхних отделах дыхательных путей больных со злокачественными опухолями лёгких, в том числе ассоциированных с хронической обструктивной болезнью лёгких, преобладают грибы рода *Candida*, в нижних отделах преимущественно присутствуют грамотрицательные микроорганизмы. Это удаётся выявить только при применении инвазивных методов исследования: бронхиального аспирата/лаважа и «защищённой» щёточной биопсии. Микробная нагрузка в нижних отделах дыхательных путей у больных раком лёгкого в совокупности с хронической обструктивной болезнью лёгких гораздо выше, чем у больных со злокачественными опухолями лёгких.

Диссертантом показано, что методика выделения материала при помощи бронхиального аспирата/лаважа сама по себе также обладает низкими



показателями достоверности, особенно в отношении клинически значимых грамотрицательных микроорганизмов. Установлено, что ни один из методов забора материала для микробиологического исследования дыхательных путей не может иметь решающего значения самостоятельно. Полное представление о характере инфекции в органах дыхания у больных со злокачественными опухолями лёгких можно получить только при комплексном исследовании мазка из зева, мокроты, бронхиального аспирата/лаважа и материала «защищённой» щёточной биопсии. Такой подход позволяет проводить адекватную противомикробную терапию при любом варианте течения инфекции.

### **Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов**

Значимость диссертационного исследования заключается в определении наиболее информативных биологических материалов и разработке эффективных методов диагностики возбудителей респираторной инфекции у больных со злокачественными опухолями лёгких, в том числе, ассоциированных с хронической обструктивной болезнью лёгких.

Практическая ценность работы заключается в создании на основе доказательной медицины алгоритма обследования дыхательных путей у больных со злокачественными опухолями лёгких, в том числе, в сочетании с хронической обструктивной болезнью лёгких. Это позволяет повысить эффективность выделения условно-патогенных микроорганизмов с целью проведения адекватной противомикробной терапии респираторной инфекции до начала специального противоопухолевого лечения. Применение данного подхода у обследованных больных за 5 лет позволило снизить количество инфекционных послеоперационных осложнений лёгких с 54,5% до 26%, при этом пребывание пациентов в стационаре сократилось вдвое (с 44 до 24 койко-дней).

Практическую ценность работы представляют результаты изучения спектра возбудителей бронхитов у больных со злокачественными опухолями лёгких. Установлено, что в верхних отделах дыхательных путей преобладают грибы рода *Candida*, а из нижних отделов преимущественно выделяются грамотрицательные условно-патогенные микроорганизмы следующих родов: *Citrobacter*, *Serratia*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Burkholderia*. Диссертантом выявлено, что количество штаммов клинически значимых микроорганизмов в нижних отделах дыхательных путей у больных со злокачественными новообразованиями лёгких, сочетанных с хронической обструктивной болезнью лёгких, гораздо выше, чем у больных раком лёгкого. А.Н. Жакот установила, что показатели микробиоты дыхательных путей у больных со злокачественными опухолями лёгких и больных раком лёгкого, ассоциированного с хронической обструктивной болезнью лёгких, имеют достоверные статистические различия среди грамотрицательных микроорганизмов по результатам мазков из зева, образцов

мокроты и бронхиального аспирата/лаважа, грамположительных микроорганизмов – в материале мокроты.

Результаты диссертационной работы внедрены и используются в работе торакального отделения «Московской Городской онкологической больницы № 62 Департамента здравоохранения города Москвы» и «Онкологического клинического диспансера №1 Департамента здравоохранения города Москвы».

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций диссертационной работы**

Полученные результаты базируются на достаточном объёме данных литературы и большом объёме клинико-лабораторных данных. При выполнении работы использованы клинические и микробиологические методы исследования. Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием методов описательной статистики, корреляционного анализа, частотного анализа (метод Shi-Square Tests –  $\chi^2$ ). Для проверки нормального характера распределения использовался критерий Колмогорова-Смирнова. Для количественных признаков в группах исследования определяли минимальное и максимальное значения, медиану. Сравнение между группами проводилось с помощью непараметрического критерия Mann-Whitney. Для характеристики информативности (достоверности) диагностических методов исследования служили такие параметры, как: чувствительность, специфичность, диагностическая точность, прогностичность ценность положительного результата, прогностичность ценность отрицательного результата. Таким образом достоверность полученных результатов, достоверность и обоснованность научных положений, выносимых на защиту, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнений.

### **Личный вклад автора**

Участие автора заключалось в анализе отечественных и зарубежных источников литературы по теме работы, получении и оценке результатов исследований. Диссертантом самостоятельно проведены подбор пациентов и взятие материала при помощи неинвазивных методов (мазки из зева, забор мокроты), а также все бронхоскопии с использованием инвазивных методов забора материала (бронхиальный аспират/лаваж и «защищённая» щёточная биопсия). Микробиологическая часть исследования выполнена под руководством сертифицированного специалиста. На постаналитическом этапе исследования проведены математическая и статистическая обработка данных, анализ и систематизации полученных результатов, подготовка статей по теме диссертации.

### **Общая характеристика диссертационной работы**

Диссертация изложена на 180 страницах печатного текста. Структура диссертационной работы А.Н. Жакот соответствует ГОСТ 7.0.11-2011. Она состоит из: введения, обзора данных литературы, 2 глав результатов

собственных исследований и их обсуждений, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, приложений, списка использованных литературных источников. Работа иллюстрирована 39 таблицами и 58 рисунками. Список литературы содержит 283 работы, в том числе 154 зарубежных и 129 отечественных публикаций.

Во «Введении» автор раскрывает актуальность проблемы, чётко формулирует цель и задачи, отражает научную новизну работы, формулирует основные положения, выносимые на защиту, определяет научную и практическую значимость полученных результатов.

В описании методологии и методов исследования дана подробная информация об объектах исследования, достаточно раскрыто представление об объёме материала, а широкий диапазон использованных методов свидетельствует о высоком методическом уровне работы. В диссертационной работе приведены сведения о нормативно-методических и других документах.

В обзоре данных литературы проанализирован достаточный объём информации о респираторной инфекции у больных раком лёгкого, в том числе ассоциированного с хронической обструктивной болезнью лёгких. Представлены современные методы микробиологического исследования дыхательных путей.

Результаты собственных исследований представлены подробно в 2 главах, где видно отражение логического хода решения задач, поставленных автором для достижения цели диссертационного исследования.

В первом разделе собственных исследований представлены данные о микробиоте дыхательных путей у исследуемых 3 групп больных, всего выявлено 338 штаммов условно-патогенных микроорганизмов. Подробно изучена микрофлора дыхательных путей у больных со злокачественными опухолями лёгких, в том числе сочетанных с хронической обструктивной болезнью лёгких. Выявлены достоверные статистические различия показателей микробиоты дыхательных путей у I и II группы пациентов среди грамтрицательных микроорганизмов по результатам мазков из зева, образцов мокроты и бронхиального аспирата/лаважа, грамположительных микроорганизмов в материале мокроты. Проанализированы результаты эндоскопического исследования воспалительных изменений трахеобронхиального дерева у больных со злокачественными опухолями лёгких.

В следующей главе собственных исследований представлены данные сравнительного статистического анализа современных методов выделения микроорганизмов из дыхательных путей. Автором установлено, что грамположительные бактерии и грибы рода *Candida* в преобладающем количестве случаев присутствовали в мазках из зева и в мокроте. После исследования материалов, полученных изолированно из нижних отделов дыхательных путей, процент выявления идентичных находящимся в глотке микроорганизмов, оказался существенно меньшим. Грамтрицательные бактерии в большинстве случаев выявлены в материале, полученном при



помощи бронхоскопии, в материале бронхиального аспирата/лаважа и в образцах «защищённой» щёточной биопсии.

Для оценки эффективности методики забора материала автором был проведён анализ инфекционных осложнений лёгких. Из числа пациентов I и II группы были выбраны только оперированные в 2010-2012 гг. Предоперационное исследование дыхательных путей у этих пациентов было проведено в полном объёме (мазки из зева, исследование мокроты, бронхиальный аспират/лаваж, «защищённая» щёточная биопсия), предоперационная противомикробная терапия назначалась в соответствии с полученными данными. У 10 больных (26%) в среднем через 6 суток развилась респираторная инфекция. Летальных исходов не было. Средний койко-день, проведённый этими больными в стационаре, составил 24 дня.

Для сравнения автор проанализировала инфекционные осложнения лёгких в группе пациентов, которым в 2005-2007 гг. выполнены аналогичные хирургические вмешательства по поводу злокачественных опухолей лёгких. Исследование дыхательных путей в этой группе пациентов выполнялось только при помощи стандартных неинвазивных методов (мазки из зева, отделяемая мокрота) и противомикробное лечение назначалось в соответствии с полученными результатами. У 18 больных (54,5%) в среднем через 9 суток развилась лёгочная инфекция, в связи с чем потребовалось противомикробное лечение. Средний койко-день, проведённый этими пациентами в стационаре, составил 44 дня. Летальных исходов не было.

Анализ и обсуждение полученных результатов проведенного исследования приведены в разделе «Заключение», который представляет собой реферативное изложение основополагающих моментов диссертации. Выводы, сформулированные автором, полностью соответствуют основным результатам, полученным в диссертационном исследовании.

Автореферат полностью соответствует ГОСТ 7.0.11 - 2011 и отражает содержание диссертационной работы.

Работа представляет собой целостное законченное научное исследование и соответствует специальностям 03.02.03 – микробиология и 14.01.12 – онкология.

Выводы, представленные автором, отражают результаты собственного исследования и соответствуют поставленным перед исследованием задачам.

Тема диссертации, основные положения и выводы, сформулированные автором, полностью соответствуют специальностям 03.02.03 – микробиология и 14.01.12 – онкология.

По материалам диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 3 – в периодических изданиях из перечня научных изданий, утверждённого ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации. Материалы диссертации неоднократно обсуждались на научных конференциях.

Таким образом, диссертационная работа отличается высоким уровнем научных исследований и практической значимостью полученных результатов. Она выполнена на большом объёме клинического материала с использованием

широкого перечня современных методов исследования. Достаточно высокий уровень математического и статистического анализа полученных результатов соответствует поставленным задачам, поэтому достоверность полученных результатов является несомненной.

Работа не вызывает принципиальных замечаний.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Полученные автором результаты могут быть внедрены в практическую деятельность лечебно-профилактических медицинских учреждений, проводящих диагностическое исследование микрофлоры дыхательных путей.

Изложенные в диссертационной работе результаты проведенных исследований могут найти применение в работе хирургов, терапевтов, инфекционистов при лечении и профилактике заболеваний нижних отделов дыхательных путей, вызванных грамотрицательными и грамположительными бактериями, а также грибами рода *Candida*.

Результаты диссертационного исследования могут быть использованы в медицинских образовательных организациях при чтении лекций и проведении практических занятий по клинической микробиологии, онкологии и на курсах повышения квалификации врачей.

Результаты работы А.Н. Жакот, выносимые на защиту, обсуждены на заседании кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России (протокол № 6 от 18 ноября 2016 г.). На основании проведенного обсуждения диссертации подготовлен настоящий отзыв.

### **Заключение**

Диссертационная работа Жакот Анны Николаевны «Влияние технологии забора материала на достоверность результатов бактериологического исследования дыхательных путей у больных со злокачественными опухолями лёгких», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 03.02.03 – микробиология и 14.01.12 – онкология, является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора С.Д. Митрохина, доктора медицинских наук Д.В. Соколова, и содержит новое решение актуальной научной задачи изучения достоверности данных бактериологического исследования содержимого респираторного тракта у больных со злокачественными опухолями лёгких в зависимости от технологии забора материала различными способами. По актуальности, научной новизне и практической значимости результатов, объёму проведенных исследований она соответствует требованиям п. 9 Положения «О присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (с изменениями, утверждёнными Постановлением Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года № 335), предъявляемым к диссертационным работам на соискание учёной степени

