

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, начальника отдела – врача-эпидемиолога отдела эпидемиологии
Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический центр имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Орловой Оксаны Анатольевны на диссертационную работу Потеева Светланы Александровны «Клиническая картина рожи, лечение и реабилитация больных в условиях стационара», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук в диссертационный совет ДСУ 208.001.21 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни

Актуальность избранной темы

В течение последних десятилетий изучению клиники, диагностики, медикаментозного и немедикаментозного лечения и прогнозированию течения рожи посвящены несколько сотен научных исследований, проведенных отечественными и зарубежными учеными. Разработаны и запатентованы способы диагностики (Рычнев В.В. с соавт., 1983), лечения (Черная Т.Т. с соавт., 1982, Борисова М.А., с соавт., 1995, Педдер В.В. с соавт., 2002) и прогнозирования (Крапивин В.А. с соавт. 1995, Амбалов Ю.М. с соавт., 2000, Московская Т.В. с соавт., 2016) рожи.

Тем не менее, стрептококковые инфекции продолжают оставаться в числе наиболее острых проблем здравоохранения во всех странах мира. Проблема рожистого воспаления обусловлена постоянным повышенным уровнем заболеваемости среди населения, без тенденции к снижению и составляет 14 – 25 на 10 000 населения (Брико Н.И., Болтаев Т.Ш., Сафоев Б.Б.)

Актуальность изучения рожи на современном этапе обусловлена стабильно высокой заболеваемостью в РФ, склонностью к развитию хронических (рецидивирующих) форм болезни, эволюцией в последние десятилетия клинической картины заболевания с нарастанием тяжело протекающих геморрагических форм (60% и более) с более длительной лихорадкой и замедленной репарацией в местном очаге воспаления, возникающими осложнениями и остаточными явлениями, а также сложностью проведения дифференциальной диагностики рожи, требующей исключения целого ряда патологий. Это приводит к большому числу диагностических ошибок на поликлиническом этапе, в скорой помощи и при обращении больных к врачам различного профиля.

Необходимо подчеркнуть, что рожа часто развивается на фоне тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний (ИБС, гипертоническая болезнь), метаболического синдрома

(сахарный диабет 2 типа, ожирение), постмастэктомической болезни, лимфедемы нижних конечностей, венозной недостаточности нижних конечностей, микоза стоп, дерматозов, синуситов и других заболеваний, и это требует консультации специалистов из разных областей клинической медицины.

Активно изучается иммунопатогенез рожи, но, несмотря на целый ряд исследований, такие вопросы, как предупреждение развития рецидивирующего течения, появления и прогрессирования явлений лимфостаза, восстановление иммунитета, остаются актуальными, что обусловлено не только свойствами возбудителя (изменчивость и L-трансформация), а также повышенной сенсibilизацией организма к стрептококку и его токсинам с развитием реакции гиперчувствительности замедленного типа, снижением уровня факторов естественной резистентности, нарушением микроциркуляции и лимфотока.

Благодаря проведенным в последние годы исследованиям рожу некоторые авторы рассматривают как полиэтиологическое заболевание, в развитии которого, наряду с *Str. pyogenes*, участвуют микроорганизмы, относящиеся к различным родам и даже семействам бактерий (стрептококк серогрупп С и G, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Yersinia enterocolitica*, *Haemophilus influenza*, *Escherichia coli*). Этиологическая и иммунологическая роль *Str. pyogenes* доказана, но проникновение других микроорганизмов в воспалительный очаг может повлиять на клиническую картину и характер течения заболевания, сложностям в выборе антибактериального препарата, привести к утяжелению заболевания и нарушению микроциркуляции в очаге поражения, задержке репарации очага и выздоровления, развитию грубых морфологических нарушений с формированием необратимого лимфостаза,

Лечение больных рожей представляет комплексную проблему, так как наряду с эффективной антибактериальной терапией возникает необходимость в выборе и назначении местной терапии, поскольку нарушение микроциркуляции в рожистом очаге может завершиться развитием лимфедемы и фибредемы. Кроме того, необходимо вовремя диагностировать фоновую, сопутствующую патологию и включить в проводимый курс соответствующее лечение.

На сегодняшний день отсутствуют стандарты оказания медицинской помощи больным рожей в условиях стационара, в том числе и позволяющие определить этиологическую роль тех или иных видов микроорганизмов при неосложненной и осложненной рожи.

В соответствии с вышеизложенным диссертационная работа Потекаевой С.А., посвященная комплексному изучению микробного пейзажа местного воспалительного очага и крови у больных рожей бактериологическим и молекулярно-биологическим (ПЦР)

методами, выявление особенностей микрогемодинамических нарушений в местном очаге больных различными формами рожи, является своевременной и актуальной.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Работа является многоплановым исследованием, включающим проведение клинического и лабораторного обследования значительного числа больных рожей. Автором на протяжении 10 лет обследовано 12825 госпитализированных больных эритематозными и геморрагическими формами рожи, из них у 488 больных проведены специальные исследования – бактериологические и молекулярно-биологические (полимеразная цепная реакция с гибридизационно-флюоресцентной детекцией в режиме реального времени), направленные на выявление максимально широкого спектра микроорганизмов в крови больных и непосредственно в тканях местного воспалительного очага; изучена микрогемодинамика очага до и после проведения различных методов физиотерапии.

В работе были использованы следующие методы: расчет показателя лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), выявление Т-клеточной реактивности путем определения миграционной активности лейкоцитов в скрининговом тесте клеточной миграции (СТКМ) на фоне проведения низкоинтенсивной лазерной терапии, лечение больных с использованием физиотерапевтических методов - общая магнитотерапия, фототерапия синим светом, местная озонотерапия, - под контролем термографии и лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), использованные автором методы и тест-системы являются высокотехнологичными и современными, обеспечивают достижение цели работы и решение поставленных задач.

Обработка полученных автором данных проведена современными методами компьютерного анализа в соответствии с принципами медико-биологической статистики. Интерпретация и обсуждение полученных результатов проведено на основании углубленного изучения отечественной и иностранной литературы по данной проблеме.

Выводы полностью основаны на полученных автором данных, обоснованы с теоретических позиций и логично вытекают из содержания диссертации. Практические рекомендации по результатам собственных исследований сформулированы четко и хорошо аргументированы.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Диссертационная работа С.А. Потеева посвящена изучению значения микроорганизмов, выявленных из местного воспалительного очага и крови, микрогемодинамического состояния местного воспалительного очага, Т-клеточной реактивности в формировании особенностей клинического течения рожи и определению

возможных путей совершенствования лечения и реабилитации госпитализированных больных.

Впервые у больных рожей изучен микробный пейзаж в тканях местного воспалительного очага с применением комплекса диагностических методов и охарактеризован состав, количество, распределение, состояние и свойства микроорганизмов, выделенных из различных биологических образцов. При этом впервые убедительно продемонстрировано, что изменения в структуре выделенных микроорганизмов в очаге оказывают существенное влияние на тяжесть течения заболевания, в первую очередь, выраженность общей интоксикации и воспаления, а также скорость репарации очага, частоту возникновения гнойных осложнений и исходы болезни.

Среди обследованных больных преобладали больные с буллезно-геморрагическими формами рожи. В структуре выделенных микроорганизмов наиболее часто встречались стафилококки: *S.aureus* - 25,6%, *S.epidermidis* - 30,6% и *S.saprophyticus* - 12%. Во все сроки болезни стафилококки выявлялись достоверно чаще, чем другие микроорганизмы, тогда как *Str.pyogenes* выделен лишь у 4,6% больных. В области местного воспалительного очага у больных рожей впервые установлено присутствие наряду с MSSA большого числа MRSA и MRCoNS штаммов стафилококков, что способствует формированию более тяжелого клинического течения болезни.

Впервые изучено состояние воспаления и микрогемодинамики местного воспалительного очага у больных различными формами рожи методом термографии, с помощью которой в ранние сроки заболевания определялся размер области воспаления рожистого очага и выявлялись симптомы лимфаденита и лимфангита, а также осложнения (флебиты, формирование абсцессов) до начала их клинических проявлений. Значительные микрогемодинамические нарушения (преимущественно застойного типа) в очаге определяли методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) и эти нарушения микрогемодинамики сопровождалась воспалительными отклонениями формулы крови (лейкоцитарный индекс интоксикации).

В своей работе автор продемонстрировал, что после курса общей магнитотерапии, местной озонотерапии или фототерапии синим светом у 80% госпитализированных больных различными формами рожи за короткий срок уменьшалось воспаление и ускорялась репарация тканей в очаге воспаления, угасал болевой синдром, что свидетельствует об эффективной коррекции гемодинамики в области очага воспаления при применении местной терапии.

Автором установлены волнообразность Т-клеточно-опосредованной миграции лейкоцитов на протяжении заболевания в ответ на специфические антигены *Str. pyogenes* (полисахарид,

комплекс поверхностных белков и L-антиген в различных концентрациях), особенности миграции лейкоцитов при различном клиническом течении и формах рожи и показана возможность объективной оценки формирующегося иммунитета к патогенетически значимым антигенам *Str. pyogenes*.

Кроме того, в ходе исследования автор выявила иммуномодулирующий эффект низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ), которое способствовало формированию клеточного иммунного ответа в виде ускоренного перехода миграции лейкоцитов в фазу торможения у больных эритематозно-геморрагическими формами рожи в острый период болезни, способствуя быстрому исчезновению эритемы, отека, геморрагий и регионального лимфаденита.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнения, так как обусловлена достаточным количеством наблюдений, применением современных лабораторных методов, сертифицированного оборудования и обоснованных методов статистической обработки в соответствии с поставленными задачами, а теория построена на основании результатов всестороннего анализа литературных данных и согласуется с современными клиническими и лабораторными данными по изучаемой проблеме.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Проведенное комплексное исследование и полученные данные о структуре микроорганизмов, в том числе о выявлении метициллин-резистентных штаммов *S.aureus*, *S.epidermidis*, *S.saprophyticus*, в различных биолокусах имеют большое научное и практическое клиническое значение, так как представляют подробную картину микробного пейзажа в области местного воспалительного очага, определяющего особенности клинического течения заболевания. Несмотря на умеренное распространение метициллинрезистентных штаммов стафилококков у госпитализированных больных рожей, информация о количестве MRSA и MRCoNS штаммов стафилококков важна, поскольку позволяет целенаправленно корректировать антибактериальную терапию и дает возможность оценивать эффективность лечения и санации.

Комплексное обследование больных с применением бактериологического и молекулярно-биологического методов показало сочетанное присутствие в очаге воспаления стрептококков, стафилококков, грибов и других микроорганизмов, в том числе грамотрицательных бактерий, что открывает новое перспективное направление в изучении патогенеза рожи в качестве полимикробной инфекции. Представленные отличия в диагностической информативности ПЦР-РВ и бактериологического метода при роже показали большую информативность и практическую значимость ПЦР в режиме реального времени для быстрой детекции микроорганизмов в крови и тканях очага.

Применение термографии и лазерной доплеровской флоуметрии является перспективным направлением прогнозирования на ранних сроках заболевания размеров местного очага поражения, лимфаденита, лимфангита и осложнений (флебиты, формирование абсцессов) до их клинических проявлений и параллельно оценки эффективности физиотерапии у больных рожей. Уменьшение длительности эритемы, геморрагий, регионарного лимфаденита, выраженности отеочного синдрома и других клинических проявлений рожи при использования общей магнитотерапии, местной фото- и озонотерапии позволяют рекомендовать эти методы для активного назначения больным рожей.

Выявленный волнообразный характер динамики Т-клеточно-зависимой миграции лейкоцитов периферической крови в сопоставлении с катamnестическими данными позволяет прогнозировать характер течения рожи, поскольку при благоприятном течении рожи миграционная активность лейкоцитов при стимуляции полисахаридом и поверхностными белками быстро переходит в фазу торможения и формируется клеточный иммунный ответ к возбудителю.

Т-клеточно-зависимая миграция лейкоцитов наиболее выражена под воздействием низкоинтенсивного лазерного излучения у больных эритематозно-геморрагическими формами рожи и отсутствует при буллезно-геморрагических формах, что отражает адекватный иммунный ответ у больных эритематозно-геморрагическими формами рожи, которым и может быть рекомендована лазеротерапия.

Высокая практическая значимость работы определяется тем, что собранная на протяжении 10 лет подробная характеристика госпитализированных больных рожей по формам, степени тяжести и кратности заболевания, локализации местного воспалительного очага, клинической симптоматике, структуре осложнений и сопутствующих заболеваний позволит более точно диагностировать заболевание, своевременно оказать адекватную комплексную медицинскую помощь больным рожей, усовершенствовать терапию и реабилитацию, предупредить развитие осложнений и остаточных явлений.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертация Потекаевой С.А. полностью соответствует паспорту специальности 3.1.22. Инфекционные болезни

Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных

Соискателем по теме диссертации опубликовано 53 работы в научной медицинской печати, в том числе 8 научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых

научных изданий Университета/ВАК при Минобрнауки России; 3 статьи в научных изданиях, индексируемых в международных базах Scopus и один патент на изобретение.

Характеристика структуры и оценка содержания диссертации

Идея работы базируется на анализе десятилетних комплексных клинических наблюдений больных рожей в стационаре Москвы и основных трендов изменений рожи по формам, кратности, тяжести, локализации очага, особенностям клиники, осложнениям и сопутствующим заболеваниям. Диссертация Потееваевой С.А. соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается общей целенаправленностью работы, основной идейной линией, взаимосвязью научных положений и выводов. Научные положения и результаты диссертационной работы объединены общей направленностью комплексного исследования этиологии, оценки современного клинического течения рожи, микрогемодинамического состояния местного воспалительного очага, Т-клеточной реактивности и определения возможностей совершенствования лечения и реабилитации больных в условиях стационара.

Диссертационная работа изложена в традиционном стиле на 166 листах машинописного текста, хорошо иллюстрирована 32 таблицами и 6 рисунками. Текст диссертации включает такие разделы как введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты, обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Список литературы содержит 496 источников, из которых 191 отечественный и 305 зарубежных.

Актуальность работы, ее научная новизна, теоретическое и практическое значение, сформулированные цели и задачи исследования, а также положения, выносимые на защиту, лаконично отражены во введении.

Глава «Обзор литературы» посвящена современным представлениям о клиническом течении рожи, современным подходам к диагностике и лечению рожи (глава 1) и современным возможностям оценки состояния и эффективности воздействия физиотерапевтических методов на местный воспалительный очаг у больных рожей (глава 2). Литературный обзор написан грамотно и легко читается. На основании анализа литературных данных логично обоснована цель выполнения данной работы и поставлены задачи.

Раздел Результаты состоит из 7 глав, включая главу общей характеристики обследованных больных рожей и основных трендов изменения клинического течения рожи на протяжении 10 лет, где представлена подробная клинико-лабораторная характеристика заболевания у госпитализированных больных рожей (глава 3) и главу Материалы и методы исследования (глава 4), которые представлены детально и полно.

Следующие главы посвящены непосредственно результатам обследования больных с использованием бактериологического метода (глава 5), ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени (глава 6), термометрическим и микроциркуляторным характеристикам местного воспалительного очага и окружающих тканей у больных рожей (глава 7), возможности физиотерапевтического воздействия у больных рожей в периоде ранней реконвалесценции (глава 8) и оценке Т-клеточной реактивности у больных рожей и её изменений при воздействии низкоинтенсивной лазерной терапии (глава 9). В этих главах подробно представлены данные, подтверждающие роль микробного пейзажа очага рожи в формировании интоксикационного синдрома, характера очага, возникновении гнойных осложнений, остаточных явлений и исходов заболевания, а также особенности микроциркуляции в очаге, Т-клеточной реактивности у больных различными формами рожи и возможности устранения выявленных нарушений микрогемодинамики в воспалительном очаге.

В Заключение проведено обсуждение полученных результатов с позиций, представленных в изученной литературе, обоснована значимость микробного пейзажа, нарушений микрогемодинамики местного воспалительного очага и Т-клеточной реактивности у госпитализированных больных при формировании особенностей клинического течения и исходов заболевания, определены возможности совершенствования лечения и реабилитации больных в условиях стационара.

Методические приемы, использованные автором при выполнении диссертационного исследования, адекватны цели и задачам исследования. Выводы и практические рекомендации вытекают из содержания диссертационной работы, сформулированы четко и лаконично. Диссертационная работа базируется на достаточном клиническом материале, хорошо структурирована, правильно оформлена, написана логично и грамотно, простым и понятным языком с использованием фактических данных, графического, табличного материала и специальной литературы, легко читается. Тема раскрыта полностью, имеются в наличии порядок расчетов, итоговые цифры и результаты сравнения полученных данных.

Необходимо отметить, что в главе 5 не приводятся данные определения выделенных культур микроорганизмов к антибактериальным препаратам, что имеет значение для определения тактики применения антибактериальных препаратов при лечении пациентов. Не объяснено использование макролидов и сочетания антибактериальных препаратов для лечения пациентов с рожей, с учетом наличия у четверти возбудителей рожи устойчивости к макролидам по данным CDC.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям и выводам диссертации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации. Критические замечания и предложения официального оппонента:

Работа написана хорошим научным языком, логична и структурирована.

Высказанные выше замечания не носят принципиального характера и не снижают общую положительную оценку работы, ее научную значимость и практическую ценность.

В процессе изучения работы к соискателю возник ряд вопросов:

1. Какой из дополнительных методов местного лечения у больных розей автор считает наиболее перспективным?
2. Каковы, по мнению автора, рекомендации по предотвращению рецидива рожи для проведения на амбулаторном этапе?
3. Как автор относится к назначению бактериофагов для местного лечения рожи?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа Потеекаевой Светланы Александровны на тему: «Клиническая картина рожи, лечение и реабилитация больных в условиях стационара», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в развитии инфекционных болезней - проведена комплексная оценка этиологии, микрогемодинамического состояния местного воспалительного очага, Т-клеточной реактивности у пациентов с розей на современном этапе и определены возможности совершенствования диагностики рожи, лечения и реабилитации больных в условиях стационара, что соответствует требованиям п. 15 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Потеекаева Светлана Александровна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук (специальность – 14.02.02 (3.2.2.) «Эпидемиология»), начальник отдела – врач-эпидемиолог отдела эпидемиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический центр имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70, тел. 8-499-464-03-03 (доб. 25-46), адрес электронной почты: orlovaoa@pirogov-center.ru

Орлова Оксана Анатольевна



Адрес: 105203 г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России)

Единый телефон контакт-центра: +7(499)464-03-03. Факс: +7(499)463-65-30.

Электронная почта: info@pirogov-center.ru.