

О Т З Ы В

официального оппонента на диссертационную работу Коньковой Анны Юрьевны на тему «Микробиологические методы исследования в определении этиологии эндогенных увеитов (место и значение)», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.03 – микробиология

Актуальность темы. Увеиты эндогенного происхождения в Российской Федерации (РФ) на современном этапе развития науки и практики сохраняют свою эпидемиологическую и социальную значимость, которая обусловлена повсеместным их широким распространением в крупных промышленных населенных пунктах (более 1 млн. жителей) и небольших промышленных центрах, занимая в последнее десятилетие в общей структуре офтальмопатологии до 30% с преимущественным поражением лиц трудоспособного возраста, а также наносимым экономическим ущербом. Экономические и социальные потери обусловлены временной утратой трудоспособности среди взрослых, преимущественно в возрасте 20 – 50 лет, развитием тяжелой (почти у половины пациентов) офтальмопатологией и формированием осложнений у заболевших в виде - вторичной глаукомы, катаракты, фиброза стекловидного тела, и в конечном итоге, развитием слепоты и инвалидности по зрению.

Актуальность увеитов эндогенного происхождения и их последствий в развитых странах мира в современных условиях по распространенности причин потери зрения составляют 5 ранговое место, обеспечивающих развитие до 15% случаев полной слепоты и 20% слабовидения.

Эффективный контроль за профилактикой, адекватной диагностикой и системным лечением увеитов эндогенного происхождения, на текущий момент в России, малоэффективен и носит рутинный характер. Эффективность лечения заболевания определяется в существенной мере использованием этиопатогенетического подхода, который реализуется при своевременном установлении этиологии заболевания. С этой целью необходима разработка и внедрение в стандарт оказания медицинской помощи среди пациентов с эндогенными увеитами комплексного обследования, предусматривающего использование сочетанного анализа данных клинико-anamnestического и микробиологического исследования биологического материала.

В этой связи актуальность научного исследования А.Ю. Коньковой абсолютна, так как целью её исследования явилось обоснование диагностической значимости неинвазивных микробиологических методов исследования при определении этиологии увеитов эндогенного происхождения и оценка целесообразности их применения в клинической офтальмологической практике.

Автором абсолютно четко определены *основные задачи*, включающие изучение многолетней динамики заболеваемости увеитами на территории крупного промышленного центра Западного Урала - Пермского края с определением ее тенденции; оценку видового разнообразия при сопоставлении основных биологических свойств бактерий, выделенных из различных биотопов у

больных эндогенными увеитами различной этиологии и их этиологической значимости; определение генопрофиля и возможных геновариантов штаммов *Staphylococcus aureus*, изолированных из различных биотопов одних и тех же больных эндогенным увеитом; анализ уровня прокальцитонина в слезной жидкости (СЖ) и сыворотки крови (СК) больных эндогенным увеитом с определением возможностей использования данного маркера в оценке степени выраженности воспалительной реакции; детальное изучение клинических проявлений эндогенных увеитов в зависимости от этиологии заболевания; разработка с оценкой эффективности применения программного комплекса для определения этиологии увеитов эндогенного происхождения.

Степень достоверности и обоснованности научных результатов и выводов. Достоверность полученных результатов и обоснованность выводов подтверждены программой исследования, сформулированной на основе принципов доказательной медицины, постановкой адекватных задач, эффективным использованием комплекса эпидемиологических (описательно-оценочный), клинических (офтальмологическое и общеклиническое обследование пациентов), микробиологических (бактериологический, серологический), молекулярно-генетических и статистических методов исследования. Основными методологическими характеристиками работы являются целостность, комплексность, системность и объективность с построением математической модели.

Диссертационная работа выполнена в соответствии в плане научно-исследовательской работы Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (номер государственной регистрации темы 0120.0800814).

Ретроспективное эпидемиологическое наблюдение включало оценку заболеваемости увеитами в Пермском крае за 18 лет (2000 - 2017 гг.), изучение общей и первичной заболеваемости проведено на основании данных годовых отчетных форм федерального государственного статистического наблюдения №12 «Сведения о заболеваемости увеитами амбулаторно-поликлинических учреждений» и № 14 «Сведения о заболеваемости увеитами, госпитализированных в стационары». Анализ удельного веса увеитов в структуре офтальмопатологии осуществлялся на основании данных историй болезни пациентов (n=947), находящихся на лечении в офтальмологических отделениях ГБУЗ ПК «Пермская Ордена «Знак почета» краевая клиническая больница». Оценка общей заболеваемости туберкулезом глаз в Пермском крае проведена за 15 лет (2003 - 2017 гг.), а также проведен анализ доли увеитов в структуре офтальмопатологии туберкулезной этиологии за 10 лет (2008-2017 гг.) по данным годовых отчетных форм специализированного отделения № 7 ГБУЗ ПК «Клинический фтизиопульмонологический медицинский центр».

Комплексное клиничко-лабораторное обследование выполнено 107 взрослым пациентам (114 глаз) с эндогенными увеитами различной локализации и этиологии, находящихся на лечении в специализированных отделениях ГБУЗ ПК

«Пермская Ордена «Знак почета» краевая клиническая больница», ГБУЗ ПК «Клинический фтизиопульмонологический медицинский центр».

Проведено бактериологическое исследование различного материала в количестве 198 образцов, полученного от пациентов с эндогенными увеитами, в том числе из слезной жидкости (114 проб), мазков из зева и отделяемого носа (по 42 пробы), а также 28 образцов СЖ практически здоровых лиц (группа сравнения). Из различных биотопов пациентов с эндогенными увеитами выделено и идентифицировано 233 культуры бактерий (из СЖ практически здоровых лиц изолировано 13 культур бактерий рода *Staphylococcus*). Параллельно всем пациентам осуществлялось традиционное серологическое обследование с выявлением в реакции ИФА с определением специфических антител-Ig к различным видам *HSV I, II типов, CMV*, атипичным бактериям *C. trachomatis*, а также простейшим – *T. gondii*. Всего исследовано 107 проб сыворотки крови, из них 62 в динамике (определение avidности специфических антител-IgG изучено 107 серопозитивных проб). Методом ИФА выявлялась концентрация прокальцитонина в СЖ и СК у 16 пациентов с увеитами (основная группа), 14 пациентов с невоспалительной патологией органа зрения (группа сравнения) и у 15 условно здоровых лиц-добровольцев (контрольная группа). Методом ПЦР исследована СЖ на наличие антигенов *HSV I, II типов, CMV*, атипичных бактерий *C. trachomatis* у 30 пациентов. Родство выделенных из различных биотопов от 5 пациентов штаммов *S. aureus* изучено методом RAPD-ПЦР.

Лабораторной базой микробиологических исследований явилась лицензированная бактериологическая лаборатория ГБУЗ ПК «Городская клиническая больница № 7» (ЛО-59-01-004175 от 30 июня 2017 г.), имеющая аналитическое и специальное сертифицированное лабораторное оборудование в соответствии с Международной системой качества ГОСТ Р ИСО/МЭК 17025-2006 «Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий». Молекулярно-генетические исследования выполнены в лаборатории биохимии микроорганизмов и молекулярной микробиологии и биотехнологии Института экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук. Исследования прокальцитонина проведены на кафедре клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России.

Используемые автором методики адекватны поставленным задачам, объем исследований соответствует репрезентативности выборки, результаты обработаны с помощью современных методов статистики.

Личный вклад соискателя состоит в самостоятельном выполнении всей научной программы исследования, включающих планирование, организацию и проведение комплекса используемых современных методов исследования для анализа диагностических возможностей неинвазивных микробиологических методов исследования при определении этиологии эндогенных увеитов и оценки целесообразности их использования в клинической офтальмологической практике.

Научная новизна исследования и теоретическая значимость полученных результатов. Впервые в России во втором десятилетии XXI века автором представлено широкое распространение и определена тенденция, характеризующая средневыраженный рост уровня заболеваемости увеитов на территории крупного промышленного центра Западного Урала – Пермского края в сравнительных наблюдениях с уровнем заболеваемости среди населения Российской Федерации и Приволжского федерального округа. Показана информативность неинвазивных микробиологических методов при определении этиологии увеитов эндогенного происхождения. Дана оценка серологического метода обследования пациентов с увеитами в клинической практике с использованием иммуноферментного анализа (ИФА), являющегося наиболее результативным неинвазивным методом в этиологической диагностике. Изучение avidности специфических иммуноглобулинов (*Ig*) при динамическом наблюдении сывороток крови позволило диагностировать природу заболевания практически у 1/3 пациентов. Показано использование полимеразной цепной реакции (ПЦР) и бактериологического метода при исследовании слезной жидкости для определения этиологии увеитов, которые оказались малоинформативным.

Детально изучен микробный пейзаж СЖ у больных с увеитами эндогенного происхождения различной этиологии с определением основных биологических свойств изолированных бактерий доминантных видов. При этом видовой состав выделенных бактерий был аналогичен таковому среди здоровых лиц и не зависел от этиологии воспалительного процесса сосудистого тракта глаза. Принципиально подтверждено, что видовое биоразнообразие микроорганизмов, колонизирующих СЖ, определяется особенностью заселенной микробиоты носоглоточного кольца пациентов в клинической офтальмологической практике.

Сравнительное исследование биологических свойств бактерий рода *Staphylococcus* и геномовариантов *S. aureus*, выделенных из СЖ, зева и носа одних и тех же пациентов с эндогенными увеитами с целью определения степени родства изолятов по фено- и генотипическим характеристикам штаммов *S. aureus*, изолированных из различных биотопов конкретного больного в клинической практике, позволило автору установить, что контаминация СЖ происходит за счет бактерий, колонизирующих носоглоточное кольцо. Поэтому на фоне резидентного бактерионосительства штаммов *S. aureus*, наличия в анамнезе фокальных гнойно-воспалительных заболеваний и отсутствия других возможных причин возникновения эндогенных увеитов, *S. aureus* рассматривался диссертантом в качестве определяющих этиологических агентов. В этой связи резидентное бактерионосительство *S. aureus* является фактором риска развития эндогенного увеита.

В ходе сравнительного исследования уровня прокальцитонина (ПКТ) в СЖ и сыворотки крови у пациентов с эндогенными увеитами, с иной офтальмопатологией и среди здоровых лиц позволило автору заключить - среди здоровых лиц концентрация ПКТ в СЖ была значительно выше уровня этого белка в СК и развитие увеитов не сопровождалось изменениями уровня ПКТ ни в СК, ни в СЖ. Прямой корреляционной зависимости между содержанием ПКТ в СК и СЖ у пациентов во всех группах наблюдения не выявлено. Диссертантом аргументированно доказано, что этот традиционный маркер воспаления не может

служить показателем степени выраженности воспалительного процесса при эндогенных увеитах.

Результаты диссертационного исследования Коньковой А.Ю. продемонстрировали актуальность и высокую значимость сочетанного клинико-анамнестического и лабораторного обследования пациентов с эндогенными увеитами в клинической практике с использованием комплекса неинвазивных микробиологических методов исследования, что позволило повысить этиологическую направленность эндогенных увеитов до 76,6% в целях организации адекватного и системного лечения пациентов Национального здравоохранения, с одной стороны. И в предупреждении частых рецидивов и клинических осложнений в офтальмологической практике, приводящих к слепоте и инвалидности, с другой стороны. Разработан программный комплекс с использованием теории нечетких множеств, способствующий определению этиологии эндогенных увеитов. Апробация программного комплекса в клинической офтальмологической практике продемонстрировала необходимость более широкого применения программного комплекса в медицинской деятельности стационаров офтальмологического профиля.

Значимость для науки и практики полученных результатов состоит в том, что полученные автором материалы диссертации включены в учебный процесс кафедр микробиологии и вирусологии, офтальмологии в рамках вузовской и послевузовской подготовки – организации сертификационного цикла профессиональной переподготовки ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А.Вагнера Минздрава России. Результаты диссертационного исследования внедрены в стандарт оказания медицинской помощи взрослым в офтальмологических практике специализированных отделений ГБУЗ ПК «Пермская Орден «Знак почета» краевая клиническая больница» и ГБУЗ ПК «Городская клиническая больница № 2 им. доктора Ф.Х. Граля».

Содержание и общая оценка диссертации. Диссертационное исследование Коньковой А.Ю. представляет собой самостоятельный труд автора. **Структура диссертации.** Диссертационная работа Коньковой А.Ю. написана по традиционной схеме, изложена на 160 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора данных литературы, главы материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, который включает 259 источников, в том числе 141 отечественных и 118 зарубежных авторов. Работа наглядно иллюстрирована 26 таблицами и 13 рисунками.

Первая глава посвящена анализу отечественной и зарубежной научной литературы. В обзоре научной литературы автор квалифицированно и информативно дает достаточно полное представление о теоретических предпосылках исследования - микробиологической и клинической значимости увеитов, гетерогенной полиэтиологической группы иммуноопосредованных заболеваний глаз, общим признаком которых является воспаление в увеальном тракте глаз, с одной стороны. С другой стороны, в этиопатогенезе заболевания определенная роль связана с развитием ответных реакций иммунной системы при нарушении целостности оболочек глазного яблока или внедрении патогена. Автор подчеркивает, что в России в 70-80 годах заболеваемость увеитами среди

населения составила 30,0-50,0 на 100 тысяч. В последующие годы в отечественной литературе имелись лишь единичные публикации о результатах исследований в различных регионах нашей страны (Башкирии и Омской области) при среднем многолетнем уровне заболеваемости 67,1 на 100 000 среди компактно проживающего населения. При этом экономические потери болезни, вызванной *uveитами*, трудно оценить в условиях отсутствия истинной статистической информации при наличии большого числа клинических осложнений хронического рецидивирующего характера воспалительного процесса в виде - вторичной глаукомы, кистозного макулярного отека и отслойки сетчатки.

Мировой опыт развитых стран демонстрирует высокий уровень общей заболеваемости *uveитами* эндогенного происхождения и по распространению причин потери зрения и их последствий эта приоритетная офтальмопатология занимает 5 ранговое место, обеспечивая до 15% случаев полной слепоты и до 20% слабовидения. *Обзор данных литературы* корреспондирует материалам собственных исследований.

Раздел «Собственные исследования», выполненный автором, отличается основательностью и последовательностью. В ходе проведенного детального ретроспективного эпидемиологического анализа заболеваемости *uveитами* с 2003 по 2017 гг. (2003 год – первый год внедрения формы № 12 федерального государственного статистического наблюдения) автор приходит к заключению, что уровень заболеваемости варьировал, но тренд динамики заболеваемости *uveитами* характеризовался средневыраженной тенденцией к росту - общей заболеваемости +1,1%, первичной – +1,3%. В целом рост показателей общей и первичной заболеваемости составил 16,7 и 20%% соответственно. При этом рост уровня первичной заболеваемости *uveитами* происходил более быстрым темпом, чем по группе болезней органа зрения в целом, что свидетельствовало о негативных тенденциях уровня заболеваемости *uveитами* в крупном промышленном центре Западного Урала – Пермском крае. И как следствие, доля *uveитов* неустановленной этиологии оставалась достаточно высокой и колебалась от 32,7 до 67,9%% (в среднем $52,2 \pm 9,1\%$), при этом регистрировался ее рост на 25,3%. Выявленная негативная тенденция продиктовала необходимость усовершенствования этиологической диагностики эндогенных *uveитов* для адекватной этиопатогенетической терапии в целях эффективного контроля излеченности пациентов.

Проведенная оценка заболеваемости туберкулезом глаз в Пермском крае в 2003-2017 гг. позволила выявить общую тенденцию к ее снижению (среднегодовой темп снижения – 4,6%), что отражало сложившуюся эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу на изучаемой территории. Вместе с тем уровень заболеваемости туберкулезом глаз оказался в 2017 г. существенно выше, чем в начале периода наблюдения – в 2003 г. Доля *uveитов* среди офтальмопатологии туберкулезной этиологии стабильно оставалась достаточно высокой, составляя от 94,8 до 96,6%% (в среднем $95,4 \pm 0,7\%$).

Для расшифровки этиологии эндогенных *uveитов* (глава 4) автор проводит комплексное микробиологическое обследование 107 пациентов (114 проб СЖ) с использованием бактериологических, серологических и молекулярно-

генетических методов. При этом применение различных способов микробиологической диагностики (в параллели) как прямых, основанных на выявлении возбудителя или его структур, так и косвенных (серодиагностика), с одной стороны позволило максимально полно и объективно определить этиологию заболевания, с другой – сопоставить диагностические возможности использованных методов для решения вопроса об их эффективности и целесообразности применения неинвазивных методов исследования в клинической офтальмологической практике.

Далее диссертантом выделены при бактериологическом исследовании слезной жидкости, мазков из зева и полости носа микроорганизмы в 37,4% случаев. Всего из различных биотопов 107 больных эндогенным увеитом изолировано 233 бактериальных штамма, при этом преобладали бактерии рода *Staphylococcus* – 83,3%. Среди штаммов *S. aureus* и *S. cohnii* выявлены факторы вирулентности, персистенции и антибиотикочувствительности. Проведенные молекулярно-генетические исследования подтвердили родство штаммов *S. aureus*, выделенных из различных биотопов конкретного пациента. Принимая во внимание анатомические особенности слезного аппарата (слезный проток открывается в полость носа), автор установил, что это один и тот же штамм *S. aureus* транслоцируется в СЖ со слизистой носа или зева. Однако наличие одного и того же штамма *S. aureus* в СЖ, полости носа и зева на фоне гнойно-воспалительных заболеваний носоглотки и полости рта в анамнезе у этих больных, при отсутствии других возможных причин эндогенных увеитов, позволило считать диссертанту причиной развития увеита. При этом бактериальный спектр слезной жидкости не зависел от этиологии увеитов и определялся особенностями микробиоты носоглотки обследованных пациентов в клинической офтальмологической практике.

В дальнейшем диссертант осуществляет серологическое обследование 107 больных с увеитами для выявления специфических антител-IgG к основным возбудителям офтальмоинфекций. К вирусам группы герпеса они обнаруживались практически у всех пациентов, к токсоплазмам – у половины обследованных (44,9%), к хламидиям – у 21,5% обследованных. Специфические антитела-IgM к основным возбудителям офтальмоинфекций регистрировались существенно реже. В этой связи автором в соответствии с действующими методическими рекомендациями определена степень авидности специфических антител-IgG к ведущим возбудителям. Во всех случаях, кроме двух (к HSV I, II типов – 1; к CMV – 1), с обнаружением высокоавидных специфических антител-IgG к вирусам группы герпеса и токсоплазмам, что подтверждало наличие хронической инфекции.

На основании первичного серологического обследования у 10 пациентов (10 глаз) из 107 обследованных автором установлена этиология заболевания: вирусная – у 6 (герпетическая – 1, цитомегаловирусная – 5), токсоплазмозная – у 2, хламидийная – у 2. Серологическое обследование в динамике с интервалом до 14 суток на указанные инфекции автором выполнено 62-м пациентам, у которых не обнаруживались специфические антитела-IgM или низкоавидные специфические антитела-IgG к ведущим возбудителям офтальмоинфекций. Во второй пробе сыворотки крови у 5 человек (8,1%) регистрировалось

четырёхкратное нарастание титра специфических антител к *HSV I* типа, у 1 (1,6%) – к *CMV*, выявление коэффициента позитивности к *C. trachomatis* – у 4 человек (6,5%) и увеличение количества МЕ/мл к *T. gondii* – у 4 человек (6,5%), у двух пациентов (3,2%) выявлено четырёхкратное нарастание титров антител к *HSV I* типа и возрастание коэффициента позитивности к *C. trachomatis*. При этом этиология заболевания автором определена дополнительно еще у 16 пациентов (16 глаз), причем у двух выявлена микст-инфекция.

Самостоятельный интерес у автора представляли результаты серологического обследования пациентов на сифилис. Положительная реакция Вассермана оказалась у 7-ми пациентов (9 глаз) из 107 обследованных. Полученные результаты подтвердили сифилитическую этиологию заболевания в проведенной реакции непрямой гемагглютинации. В целом, в результате углубленного серологического обследования пациентов с эндогенными увеитами (n=33) расшифрована этиология заболевания в 30,8% случаев. Кроме того, автором доказано, что при исследовании СЖ 30 пациентов в ПЦР в реальном времени ни в одном случае не были выявлены фрагменты генома каких-либо исследуемых микроорганизмов.

Диссертантом аргументировано показано, что в результате сочетанного использования двух микробиологических методов исследования (бактериологический и серологический) удалось определить инфекционную природу заболевания у 38 пациентов (35,5%) с эндогенными увеитами из 107 обследованных. При этом в 5 случаях (4,7%) в качестве этиопатогенов, очевидно, выступали бактерии (*S. aureus*), в 13 (12,1%) – атипичные бактерии (хламидии и спирохеты), и в 6 (5,6%) – простейшие (токсоплазмы). Вирусная природа заболевания (герпетическая, цитомегаловирусная) установлена автором у остальных больных (12 человек, 11,2%) и микст-инфекция - у двух пациентов, обусловленная *HSV I* типа и *C. trachomatis*. В конечном итоге автором в ходе проведенного сравнительного анализа с помощью различных методов микробиологической диагностики эндогенных увеитов доказана высокая информативность серологического метода исследования. Выявление в ИФА специфических *IgM*, динамического нарастания титров антител в динамике заболевания, а также определение специфических *IgG* в «положительных» в сыворотках крови удалось определить этиологию патологического процесса у 30,8% пациентов.

В дальнейшем диссертант изучает диагностический маркер воспаления - прокальцитонин. Ранее установлено, что прокальцитонин присутствует в слезной жидкости среди здоровых лиц. Его концентрация в ней достоверно значимо превышает содержание сыворотки крови. Автором убедительно продемонстрировано, что прямой корреляционной зависимости между уровнем прокальцитонина сыворотки крови и слезной жидкостью пациентов отделений офтальмологического профиля не выявлено. Коэффициент корреляции Спирмена для всего массива данных составил 0,198, а внутри групп (контрольной, основной и группы сравнения) соответственно 0,0099; -0,0518 и -0,0145. Коэффициент корреляции Спирмена для всего массива данных составил 0,198, а внутри групп (контрольной, основной и группы сравнения) соответственно 0,0099; -0,0518 и -0,0145.

Далее диссертантом изучены (глава 5) клинические проявления эндогенных увеитов у больных, находившихся в специализированных отделениях ГБУЗ ПК «Пермская Орден «Знак почета» краевая клиническая больница» и ГБУЗ ПК «Городская клиническая больница № 2 им. доктора Ф.Х. Граля». Автором установлено, что среди населения на изучаемой территории увеиты развивались чаще среди пациентов мужского пола трудоспособного возраста и преобладал их рецидивирующий характер течения воспаления. Иридоциклиты (60,5%) среди пациентов выявлялись наиболее часто в клинической форме - увеитов. Клинические осложнения развились более чем в половине случаев (58,8%), возникающие чаще всего при панувеитах (100%), задних увеитах (82,6%) и кератоувеитах (61,5%), реже при передних увеитах (37,7%). При анализе возможных причин эндогенных увеитов, суммируя результаты комплексного лабораторного и клиничко-анамнестического обследования пациентов, автором установлено 64 случая (56,1%), из них бактериальные – в 39,5% случаев, вирусные – в 11,4%, паразитарные – в 5,3%. Среди бактериальных увеитов преобладали туберкулезные, развившиеся у 21 пациента (24 глаза – 21,1%). Вирусные поражения чаще были связаны с *CMV* и *HSV* (по 5,3%). В достаточно высоком проценте случаев (21,1%) установлена связь с системными и синдромными заболеваниями, которые рассматривались диссертантом как триггерные факторы эндогенного увеита. При таком подходе этиологию воспаления не удалось установить лишь у 25 пациентов, что составляло 23,3% (на 26 глазах). На основании полученных данных автором предложено при изучении этиологии эндогенных увеитов использовать комплексный диагностический подход, предусматривающий сочетание данных клиничко-анамнестического и лабораторного обследования в клиничко-офтальмологической практике.

Проведенный сравнительный анализ клинических особенностей в выделенных этиологических группах увеитов позволил заключить, что развитие двухсторонних поражений в большей мере характерно для туберкулезной и сифилитической этиологии заболевания. Передние увеиты чаще развивались на фоне системных заболеваний (анкилозирующий спондилоартрит, ревматоидный артрит) и сифилиса, задние – при туберкулезной этиологии, а кератоувеиты – при вирусной этиологии. Туберкулезные увеиты сопровождались большим количеством, сочетанными клиническими осложнениями и тяжестью течения. Для увеитов вирусной этиологии характерным явилось снижение чувствительности роговицы и развитие ее помутнений. В то же время сифилитические увеиты протекали с более выраженной реакцией влаги передней камеры и стекловидного тела.

В дальнейшем диссертантом проведено построение математической модели на основании полученных результатов комплексного обследования пациентов и этиологии увеита с использованием элементов теории нечетких множеств. При выделении 30 наиболее информативных показателей обследования - контакт с больным туберкулезом, положительные результаты серологического и бактериологического обследований, выявленная низкая авидность специфических антител-*IgG* к ведущим возбудителям офтальмоинфекций и сероконверсия, наличие определенных сопутствующих заболеваний (системные, полости рта, лор-органов), развитие клинических осложнений (катаракта, глаукома, отек

макулы, дистрофии сетчатки) при апробации программного комплекса в медицинской деятельности отделений офтальмологического профиля позволил автору подтвердить правильность определения этиологии эндогенных увеитов среди обследованных пациентов в клинической практике. Предложенная математическая модель позволяет рекомендовать эту новую технологию как способ интерпретации результатов комплексного обследования пациентов для определения этиологии эндогенных увеитов в клинической практике.

Заключение посвящено обсуждению полученных результатов, написано в форме обобщения и подводит итог всей работе. Результаты диссертационного исследования Коньковой А.Ю. обсуждаются детально и строго научно. *Выводы* диссертации обоснованы и достаточно аргументированы. При этом не могу согласиться с первым выводом диссертационного исследования, в котором не указаны результаты многолетнего анализа общей и первичной заболеваемости увеитами среди населения Пермского края. Вывод носит вероятный характер при отсутствии представленных данных «негативных тенденций» и периода наблюдения, хотя в диссертационной работе результаты статистического анализа заболеваемости увеитами на изучаемой территории имеются. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы нет.

В качестве обсуждения хотелось бы получить ответы на несколько вопросов:

1. В практических рекомендациях при выявлении стафилококкового бактерионосительства как фактора риска развития увеита рекомендовано проведение санации носоглотки с целью элиминации возбудителя. Какие наиболее эффективные средства Вы бы рекомендовали для проведения местного лечения носоглотки?

2. Имеет ли лицензию апробированный Вами программный комплекс, основанный на теории нечетких множеств, для его внедрения в медицинскую деятельность в целях этиологической расшифровки увеитов эндогенного происхождения?

Диссертационная работа прошла экспертизу и апробацию на заседании межкафедрального научного координационного совета по проблемам общественного здоровья и санитарно-эпидемиологического обеспечения населения ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (Протокол № 5 от 25 июня 2019 г.).

Основные результаты и выводы, изложенные в диссертации, доложены и обсуждены на научных форумах в период с 2013-2019 гг. В автореферате и 11 опубликованных работах, включая 7 работ в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки Российской Федерации, отражены основные результаты и выводы диссертации.

Таким образом, диссертация Коньковой Анны Юрьевны «Микробиологические методы исследования в определении этиологии эндогенных увеитов (место и значение)», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.03 – микробиология, является научной квалификационной работой, в которой решена важная научная задача в области микробиологии - обоснована диагностическая значимость неинвазивных микробиологических методов

