

## ОТЗЫВ

официального оппонента Елькина Алексея Владимировича на диссертацию Катичевой Анны Викторовны «Комплекс диагностических и лечебных мероприятий у больных туберкулезом легких, ассоциированным с хронической обструктивной болезнью легких», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия.

**Актуальность избранной темы** исследования обусловлена необходимостью кардинального повышения эффективности лечения и функциональной реабилитации больных туберкулезом легких. В настоящее время основное внимание уделяется совершенствованию режимов химиотерапии больных туберкулезом легких, что направлено на излечение инфекционного процесса. Вместе с тем хорошо известно, что в Российской Федерации большая часть больных туберкулезом имеет сопутствующую патологию, которая существенно влияет на исход лечения основного заболевания. Исследование А.В. Катичевой посвящено важной социально-значимой и медицинской проблеме фтизиатрии и пульмонологии – повышению эффективности обследования и лечения больных туберкулезом и ХОБЛ на фоне хронической табачной интоксикации. Широкое распространение табакокурения среди больных туберкулезом способствует высокой частоте хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Течение туберкулеза органов дыхания на фоне ХОБЛ проявляются взаимным отягощением течения заболеваний, ухудшением функциональных параметров, снижением диффузионной способности легких, с преобладанием патологических типов микроциркуляции легочной ткани и метаболической активности эндотелия сосудов и вносят существенный вклад в развитие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Сочетание этих заболеваний протекает с выраженными клиническими проявлениями, характеризуется тяжелым течением и неблагоприятными исходами, при этом, вопросы о состоянии кардиореспираторной системы, адаптивно-компенсаторных механизмах, системном воспалительном ответе и эндотели-

альной дисфункции освещены недостаточно. Данных о значении коррекции системного воспаления, нарушений липидного обмена у больных туберкулезом в сочетании с ХОБЛ в литературе практически нет, что и определяет актуальность данного исследования. Диссертационная работа Катичевой А.В. посвящена оптимизации комплексного обследования больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ и повышению эффективности лечения этих больных с учетом выраженности системного воспаления, характеристик белкового и липидного обмена.

Полученные данные могут быть востребованы в практической деятельности врачей фтизиатров и в дальнейшем научном исследовании. Они внедрены в научно-практическую, клиническую и методическую работу противотуберкулезного отделения ГБУЗ ЛО «Волховская межрайонная больница», СПб ГБУЗ «Пушкинский противотуберкулезный диспансер», СПб ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 5» и в учебный процесс кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ имени И.П. Павлова Минздрава России при изучении дисциплины фтизиатрия по направлению подготовки (специальности) 3.1.26. Фтизиатрия.

Целью исследования явилось совершенствование комплекса диагностических и лечебных мероприятий у больных туберкулезом легких, ассоциированным с хронической обструктивной болезнью легких с назначением статинотерапии и метилурацила. Для выполнения поставленной цели сформулировано 5 задач, определяющих последовательность и комплексность исследования.

**Степень обоснованности полученных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.** На большом клиническом материале (обследовано 72 практически здоровых человек и 140 впервые выявленных больных туберкулезом легких, из которых у 90 пациентов туберкулез легких протекал в сочетании с ХОБЛ) автором изучены клинические, рентгенологические, лабораторные, функциональные характеристики туберкулеза легких при изолированном течении и в сочетании с ХОБЛ. Достовер-



ность полученных результатов обусловлена использованием современных способов статистической обработки материала. Оценивались качественные и количественные характеристики изученных показателей. С помощью метода бинарной логистической регрессии получена математическая модель вероятности риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с ХОБЛ. Несомненной заслугой диссертанта является стремление оптимизировать и сделать более доступным комплексное обследование больных с целью повышения эффективности комплексного лечения.

Положения, выносимые на защиту сформулированы четко, обоснованы и полно раскрыты, отражают цель и задачи исследования. В исследовании проведен детальный анализ полученных данных с учетом доступных отечественных и мировых исследований. Положения, вынесенные на защиту, подтверждают обоснованность исследования и научно-практическую значимость работы.

Выводы диссертационного исследования полностью соответствуют поставленным задачам, отражают обоснованность научного и практического применения результатов исследования. Практические рекомендации изложены точно, конкретно и отражают оптимальные лечебно-диагностические мероприятия, применимые в клинической практике врачей-фтизиатров и других специалистов при лечении больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ.

Методологической основой диссертационного исследования явились научные работы, посвященные системному воспалению, развитию эндотелиальной дисфункции сосудов, состоянию липидного профиля и кардиореспираторной системы, способах активации защитных систем у больных туберкулезом в сочетании с ХОБЛ и их изолированном течении.

**Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации** обеспечена репрезентативным материалом, полученным на основе данных обследования,

динамического наблюдения и лечения 212 пациентов. В диссертационной работе прослеживается комплексный подход к лабораторно-инструментальному обследованию больных, использование адекватных методов исследования, использование опросников и вопросников, оценка влияния заболеваний на качество жизни больных, применение современных методов статистической обработки полученных данных с построением бинарной логистической регрессии.

Научная новизна исследования заключается в том, что у больных с сочетанной патологией впервые проведена оценка клинических характеристик туберкулеза и ХОБЛ на фоне хронической табачной интоксикации во взаимосвязи с функциональными параметрами кардиореспираторной системы, системным воспалением и состоянием гомеостаза. У больных с сочетанной патологией впервые изучено течение заболеваний по типам адаптационных реакций, лейкоцито-лимфоцитарному индексу. Впервые проведена оценка индекса курения, течения ХОБЛ, качества жизни больных, во взаимосвязи с системным воспалением и гомеостатическим равновесием организма. Впервые проведена сравнительная оценка эффективности проводимой терапии больных туберкулезом в сочетании с ХОБЛ на фоне хронической табачной интоксикации при комплексной терапии с назначением симвастатина и метилурацила.

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных данных и аргументированы.

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

Результаты, полученные в ходе исследования, имеют важное теоретическое и практическое значение. Сочетание туберкулеза легких и ХОБЛ на фоне хронической табачной интоксикации определяет развитие выраженных клинических проявлений заболеваний, системного воспалительного ответа, изменение липидного обмена и высокие риски развития сердечно-сосудистой патологии, функциональные нарушения кардиореспираторной системы, ак-



тивность туберкулезного воспаления, неблагоприятное течение ХОБЛ с высокими рисками обострений и ухудшение качества жизни больных. Выраженность этих изменений тесно связана с адаптивно-приспособительными реакциями, глубиной нарушения гомеостатического равновесия организма и его реактивностью.

Применение стандартной противотуберкулезной терапии у больных с сочетанной патологией не приводит к восстановлению функциональных параметров кардиореспираторной системы, определяет формирование выраженных остаточных туберкулезных изменений, усугубление течения ХОБЛ с высоким риском обострений с неблагоприятным влиянием на качество жизни.

Практическая значимость полученных результатов подтверждается совершенствованием диагностических и лечебных комплексов, повышением эффективности лечения, профилактикой рецидивов заболеваний. Доказана необходимость изучения выраженности системного воспаления, эндотелиальной дисфункции. Оптимизирован лечебно-диагностический комплекс с применением простых и доступных лабораторно-инструментальных методов исследования. Доказано, что дополнение стандартной противотуберкулезной терапии статинотерапией и адаптогенами улучшает течение и прогноз туберкулеза легких и ХОБЛ.

Данные диссертационной работы могут быть включены в отечественные клинические рекомендации по применению алгоритма лечебно-диагностических мероприятий у больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ. Результаты диссертационного исследования могут быть использованы в медицинских противотуберкулезных учреждениях России.

**Структура и основное содержание работы.** Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по традиционному плану и состоит из

введения, обзора литературы, описания материалов и методов работы, глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Диссертация имеет классическую структуру, изложена на 136 страницах, состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, клинических примеров, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 198 источников (отечественных авторов – 138, иностранных – 60). Текст диссертации иллюстрирован 29 таблицами и 13 рисунками.

**Ведение** достаточно полно раскрывает актуальность проведенного исследования, в нем сформулированы степень разработанности, личный вклад автора, цель и задачи исследования, представлены новизна и практическая значимость исследования.

**Обзор литературы** дает исчерпывающее представление о существующих нерешенных проблемах в диагностических и лечебных мероприятиях у больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ. В историческом аспекте излагаются известные методики диагностики и лечения.

Имеется анализ важнейших исследований отечественных и зарубежных авторов, как являющихся классическими, так и выполненных в последнее время и свидетельствующих о значимых проблемах в ведении больных с сочетанной патологией. Отмечено, что в условиях сочетанной патологии, протекающей с выраженным системным воспалением и более глубоким нарушением гомеостатического равновесия организма, лечение больных с применением методов активации защитных систем организма проводится редко. Применение статиноterapiи и патогенетической терапии с назначением метилурацила в режиме адаптогенов у больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ остается малоизученной темой. Из этой главы следует, что повышение эффективности лечения пациентов с сочетанной патологией за счет совершенствования комплекса лечебно-диагностических мероприятий является важной задачей фтизиатрии и пульмонологии. На основании глубокого



анализа литературы автором обоснована необходимость проведения данного исследования его актуальность и своевременность.

**Во второй главе**, посвященной материалам и методам исследования, подробно изложен дизайн исследования. Материалы и методы детально описаны в главе 2. Они дают полное представление об адекватности и разнообразии общих представлений автора о целесообразности использования того или иного метода для решения поставленных задач. Эта глава традиционно посвящена характеристике клинических наблюдений, критериям отбора, методам исследований и лечения, статистической обработке полученных данных. У больных туберкулезом легких и коморбидной патологией наряду со стандартными методами исследований применялись перфузионная сцинтиграфия легких, определялись диффузионная способность легких, риск сердечно-сосудистых осложнений с использованием шкал Score, варианты течения ХОБЛ с учетом комплексной оценки (GOLD, 2019), индекса курения и степени никотиновой зависимости, изучалось качество жизни. Для больных туберкулезом легких при изолированном течении и в сочетании с ХОБЛ проведена оценка показателей системного воспаления. Больным туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ и табакокурением назначалась персонализированная терапия с применением симвастатина ежедневно по уровню дислипидемии и метилурацила. Представленные группы больных по числу наблюдений достаточны для получения достоверных результатов и выводов.

Статистическая обработка результатов исследований была традиционной с определением средних величин, оценкой качественных и количественных показателей. В исследовании проведены сравнение групп и оценка категориальных данных, выполнен поиск зависимостей между количественными переменными, применена модель бинарной логистической регрессии с построением прогностической функции.

**Результаты собственных исследований представлены в 3-5 главах**, убеждают в том, что проделана тщательная работа. Каждое научное и практическое положение, изложенное в этих главах, обосновано подробными

сведениями о течении заболеваний, результатах лабораторных, функциональных, инструментальных исследований и непосредственными результатами комплексного лечения. Автором детально описаны методики диагностических и лечебных мероприятий и предложен алгоритм ведения больных с сочетанием туберкулеза легких и ХОБЛ. Словесное описание хорошо иллюстрировано соответствующими рисунками и информативными таблицами.

**Третья глава** («Состояние респираторной и сердечно-сосудистой систем, гомеостатического равновесия организма и их взаимосвязь у больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с ХОБЛ в начале лечения»). Автор убедительно обосновывает особенности нарушений параметров респираторной и сердечно-сосудистой систем, глубину нарушения гомеостатического равновесия организма, системного воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункции в начале лечения у больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ показала их взаимосвязь ( $p=0,009$ ). Сочетанная патология повлияла на развитие более выраженного системного воспалительного ответа, значимых изменений белковых фракций крови ( $p=0,003$ ) и их энтропии и избыточности. Эти нарушения сочетались с нарушением липидного профиля ( $\chi^2_1=13,8$ ,  $p=0,0002$ ), повышением общего холестерина и дислипидемией ( $\chi^2_1=9,02$ ;  $p=0,0027$ ). Автор также указывает на выявленную корреляцию глубины нарушения ГРО ( $\Phi=0,72$ ) с развитием СВО ( $\Phi=0,66$ ) и ЭД ( $\Phi=0,66$ ).

Результаты диссертационного исследования позволили автору выявить у больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с ХОБЛ более выраженные нарушения функциональных параметров кардиореспираторной системы, регуляторные нарушения в работе центров вегетативной нервной системы с преобладанием ее симпатических отделов, которые сочетались с системным воспалением, эндотелиальной дисфункцией и были более значительны, чем у больных с изолированным течением туберкулезного процесса.

**В четвертой главе** диссертационной работы детально описаны особенности динамики показателей кардиореспираторной системы и гомеостатиче-



ского равновесия организма у больных при изолированном течении туберкулеза легких и в сочетании с ХОБЛ на фоне стандартных режимов противотуберкулезной терапии. В исследовании показано, что назначение противотуберкулезных препаратов не привело к значимому восстановлению параметров кардиореспираторной системы и адаптивно-приспособительных реакций организма и при завершении стационарного этапа лечения. У обследованных больных определялись признаки выраженного системного воспалительного ответа, эндотелиальной дисфункции, ухудшение прогнозов по риску развития сердечно-сосудистых осложнений. Для решения этой задачи больным туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ назначалась комплексная терапия с включением симвастатина и метилурацила. Все эти нарушения, в свою очередь, влияли на эффективность проводимого лечения, формирование выраженных остаточных изменений и качество жизни больных. Из этого следует, что применение средств, потенцирующих действие противотуберкулезных препаратов, влияющих на системное воспаление, нормализующих реактивность организма и течение специфического процесса способствует решению важной клинической задачи – повышению эффективности лечения больных с сочетанной патологией.

**В пятой главе** показано влияние комплексной патогенетической терапии на системное воспаление у больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ. Включение в комплекс лечения симвастатина и метилурацила в индивидуальном режиме способствовало восстановлению функционального состояния кардиореспираторной системы, и повышению эффективности лечения больных коморбидной патологией. Применение данной терапии было направлено на подавление системного воспаления и во многом определило эффективность проводимого лечения.

Непосредственная эффективность комплексного лечения подтверждалась уменьшением выраженности интоксикационного синдрома, кашля и одышки, повышением толерантности к физической нагрузке, частичным восстановлением респираторной функции и формированием малых остаточных

изменений. На фоне применения комплексной терапии отмечалось более благоприятное малосимптомное течение ХОБЛ с низким риском обострений. Применение комплексного лечения способствовало, уменьшению признаков системного воспаления и нормализации С-реактивного белка ( $U=33$ ,  $z=-3,09$ ,  $p=0,001$ ), улучшению состояния липидного обмена ( $z=5,29$ ,  $p<0,001$ ) и снижению частоты развития высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений у 39,4% больных.

В исследовании выявлено существенное влияние комплексной патогенетической терапии на восстановление этих параметров и повышение эффективности лечения больных с сочетанной патологией.

**В заключении** синтетически объединены результаты исследования, проводится обсуждение наиболее существенных положений, вытекающих из диссертационной работы, из которых следует, что получены исчерпывающие ответы на поставленные вопросы при планировании исследования. В этом разделе убедительно подчеркивается значимость исследования с обоснованием полученных результатов. Диссертация заканчивается 6 выводами и 4 практическими рекомендациями, которые полностью соответствуют ее содержанию и свидетельствуют эффективность применения комплекса лечебных и диагностических мероприятий у больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ. Достаточное число наблюдений, современные методы исследования и адекватная статистическая обработка результатов способствовали решению поставленных задач и достижению цели исследования. Рекомендации могут использоваться в деятельности практических учреждений.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 9 работ, в том числе: научные статьи включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России – 2; публикации в сборниках материалов международных и всероссийских конференций – 6; патент на изобретение – 1.



Результаты исследований доложены и обсуждены на научно-практических конференциях различного уровня, в том числе всероссийского и международного и внедрены в работу практического здравоохранения и учебный процесс.

**Личное участие соискателя в получении результатов** состоит в самостоятельном определении цели, задач, плана и дизайна исследования, в проведении обзора источников литературы, обследовании больных туберкулезом в сочетании с ХОБЛ и табакокурением, оценке состояния параметров дыхательной и сердечно-сосудистой систем, определении показателей системного воспаления, эндотелиальной дисфункции, состояния гомеостатического равновесия организма и его реактивности. Автором выполнен сбор полученных данных, анализ и интерпретация результатов, с формированием выводов и заключения. Степень достоверности полученных результатов определяется обследованием 72 практически здоровых человек и 140 впервые выявленных больных туберкулезом легких, из которых у 90 человек туберкулез легких протекал в сочетании с ХОБЛ, дизайном исследования, применением современных методов статистической обработки полученных данных и проведением индивидуальной статинотерапии (симвастатин) и патогенетической терапии с применением препарата метилурацил в режиме адаптогена.

Выводы логично вытекают из проделанной работы. Предложенные практические рекомендации логичны, последовательны и применимы в практическом здравоохранении.

Автореферат в полной мере отражает содержание диссертации, основные положения исследования, выводы и практические рекомендации.

**Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации.** Диссертация написана хорошим литературным языком, содержит незначительное число ошибок и опечаток. В работе прослеживается системный и новый подход к лечебно-диагностическим мероприятиям у больных туберкулезом легких, в сочетании с ХОБЛ и табакокурением. Важно, что предло-

жен алгоритм по диагностическим и лечебным мероприятиям у больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ на фоне хронической табачной интоксикации. Результатом исследования стало получение патента «Способ диагностики развития сердечно-сосудистой патологии у больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких» № 2717681, 25.03.2020 г. Также разработан алгоритм диагностики и лечения больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с ХОБЛ. Использование комплексного патогенетического лечения способствовало лучшему клинико-рентгенологическому исходу туберкулезного процесса и повышению эффективности проводимой терапии в 7,8 раз. Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Вместе с тем следует указать, что в диссертации многократно используется выражение «гомеостатическое равновесие организма», что не правильно, поскольку это понятие является очень широким, а автор изучал конкретные клинико-лабораторные, биохимические и функциональные характеристики. Выводы достаточно обоснованы, хорошо аргументированы и объективно отражают основные результаты работы. Автореферат в полной мере отражает содержание диссертации.

При знакомстве с этой работой возник ряд вопросов:

1. Что автор понимает конкретно под «восстановлением гомеостатического равновесия организма?»
2. Получали ли больные туберкулезом в сочетании с ХОБЛ лечение по поводу хронической обструктивной болезни легких в соответствии с клиническими рекомендациями и если получали, то какое?
3. Какие противопоказания к назначению симвастатина у больных туберкулезом легких?

### **Заключение**




Таким образом, диссертация Катичевой Анны Викторовны «Комплекс диагностических и лечебных мероприятий у больных туберкулезом легких, ассоциированным с хронической обструктивной болезнью легких» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи (оптимизация комплексного обследования и повышение эффективности лечения больных туберкулезом и ХОБЛ на фоне хронической табачной интоксикации с назначением патогенетической терапии с применением симвастина и метилурацила на госпитальном этапе лечения), имеющей существенное значение для фтизиатрии, что соответствует требованиям п. 16 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 № 0692 /Р от 06.06.2022 года, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.26 Фтизиатрия.

Заведующий кафедрой фтизиопульмонологии и торакальной хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук,  
профессор

  
А.В. Елькин

Подпись доктора медицинских наук, профессора Елькина Алексея Владимировича заверяю.  
Ученый секретарь федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, доцент

*19 мая 2023 года*

  
Е.А. Трофимов

Адрес: 191015, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41,  
телефон 8(812) 303-50-00, e-mail: [aleksei.elkin@sezmgu.ru](mailto:aleksei.elkin@sezmgu.ru)

