

ОТЗЫВ

официального оппонента Шовкун Людмилы Анатольевны 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

Актуальность исследования, выполненного Катичевой А.В. связана с тем, что в современных условиях туберкулез остается важной медико-социальной проблемой и занимает лидирующее место среди инфекционных заболеваний. Правительством Российской Федерации реализуется стратегия по ликвидации туберкулеза, которая направлена на улучшение эпидемиологической ситуации и снижение основных эпидемиологических показателей. Одними из важных факторов, влияющих на дальнейшее снижение заболеваемости и смертности от туберкулеза, являются широкое распространение лекарственноустойчивых штаммов микобактерий туберкулеза, сочетание туберкулеза с экзогенными интоксикациями, коморбидные состояния пациентов. Широкое распространение табакокурения среди населения, ухудшение качества популяционного здоровья населения способствует нарастанию доли больных туберкулезом ассоциированным с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Сочетанное течение туберкулеза органов дыхания и ХОБЛ, с ее системными проявлениями, проявляются высокой активностью туберкулезного воспаления, способствуют формированию более распространенных форм туберкулеза легких, грубых функциональных нарушений с ухудшением параметров внешнего дыхания, снижением перфузионной способности легких и капиллярного легочного кровотока, с преобладанием патологических типов микроциркуляции легочной ткани и развитием эндотелиальной дисфункции. Эти нарушения в сочетании с системным воспалением являются предикторами формирования эндотелиальной дисфункции и кардиоваскулярных нарушений. Течение и клинические исходы туберкулеза во многом зависят от состояния адаптационных реакций и реактивности организма. В настоящее время имеются единичные наблюдения по активации реактивности организма у больных туберкулезом и ХОБЛ при их изолированном течении, при этом данных по восстановлению гомеостатического равновесия организма и его реактивности у больных туберкулезом в сочетании с ХОБЛ не обнаружено.

Необходимость оптимизации комплексного обследования больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ и повышение эффективности лечения этих больных с учетом выраженности системного воспаления, характеристик белкового и липидного обмена, адаптивно-приспособительных реакций и реактивности организма, обуславливает важность, значимость и своевременность данного диссертационного исследования, что и определила его цель. 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. Результаты исследования доложены и обсуж-

дены на научно-практических конференциях различного уровня, в том числе международного. Полученные данные могут быть востребованы в практической деятельности врачей фтизиатров и в дальнейшем научном исследовании. Они внедрены в научно-практическую, методическую и клиническую работу противотуберкулезного отделения ГБУЗ ЛО «Волховская межрайонная больница», СПб ГБУЗ «Пушкинский противотуберкулезный диспансер», СПб ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 5», 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 явилась оптимизация комплексного обследования и повышение эффективности лечения больных туберкулезом и ХОБЛ на фоне хронической табачной интоксикации с назначением патогенетической терапии с применением симвастатина и метилурацила на госпитальном этапе лечения. Для выполнения поставленной цели было сформулировано 5 задач, определяющих объем, последовательность и комплексность исследования. Степень обоснованности полученных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Положения, выносимые на защиту, соответствуют специальности 3.1.26. Фтизиатрия. Методологический подход подтверждается обоснованностью и объективностью научных положений, практических рекомендаций и достоверностью полученных результатов исследования. При проведении исследования автором применялись современные научные статистические методы для обоснования результатов, выводов и рекомендаций, проанализировано статистически значимое количество исследований (обследовано 72 практически здоровых человек и 140 впервые выявленных больных туберкулезом легких, из которых у 90 пациентов туберкулез легких протекал в сочетании с ХОБЛ). Порядок обработки результатов исследований был традиционным с применением электронно-вычислительной техники, оценивались качественные и количественные показатели, с помощью метода бинарной логистической регрессии получена математическая модель для оценки вероятности риска развития сердечно-сосудистой патологии и у больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с ХОБЛ.

Автором сформулировано 4 положения, выносимых на защиту. Следует отметить системный подход и всестороннюю разработку проблемы. Научные положения сформулированы четко, обоснованы и полно раскрыты. Практические рекомендации логичны, последовательны и применимы, отражают цель и задачи исследования в главах собственных исследований. Проведен детальный анализ и интерпретация всего объема полученных данных, в том числе, в контексте доступных отечественных и мировых исследований. Положения, вынесенные на защиту, подтверждают научно-практическую значимость проведенного исследования.

Выводы диссертации полностью соответствуют поставленным задачам, отражают обоснованность научного и практического применения результатов исследования. Практические рекомендации изложены точно и конкретно. Разработан оптимальный лечебно-диагностический алгоритм, который, в свою очередь, может быть широко применим в клинической практике врачей-фтизиатров и других специалистов.

Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации

Достоверность результатов исследования подтверждается объемом фактического материала, использованием адекватных методов исследования, применением современной статистической обработки полученных данных, построением бинарной логистической регрессии. Выводы и практические рекомендации аргументированы и вытекают из анализа полученных данных.

Научная новизна исследования не вызывает сомнений: автором впервые проведена оценка клинических характеристик у больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ на фоне хронической табачной интоксикации во взаимосвязи с функциональными параметрами кардиореспираторной системы, системным воспалением, состоянием гомеостатического равновесия организма и его реактивностью.

Впервые изучено течение сочетанной патологии по параметрам оценки гомеостатического равновесия организма с учетом типов адаптационных реакций, лейкоцито-лимфоцитарного индекса, степени нарушения гомеостатического равновесия организма и его реактивности.

Впервые проведена оценка индекса курения, течения ХОБЛ, качества жизни больных, во взаимосвязи с системным воспалением, эндотелиальной дисфункцией и гомеостатическим равновесием организма.

Впервые у больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ исход заболевания был определен во взаимосвязи с состоянием гомеостатического равновесия организма и его реактивностью.

Впервые проведена сравнительная оценка эффективности проводимой терапии у больных туберкулезом в сочетании с ХОБЛ на фоне хронической табачной интоксикации при комплексной терапии с назначением симвастатина и метилурацила на фоне противотуберкулезной терапии этих больных.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов

Вопросы, рассмотренные в диссертационной работе и публикациях, имеют большое теоретическое и практическое значение. Теоретическая значимость заключается в подтверждении положения о том, что у больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ на фоне хронической табачной интоксикации определяются более выраженные клинические проявления, системный воспалительный ответ ($\chi^2_1=8,68$, $p=0,003$), изменение липидного обмена и высокие риски развития сердечно-сосудистой патологии, функциональные нарушения кардиореспираторной системы ($p<0,001$; $\chi^2_1=19,34$; $p<0,001$), неблагоприятное течение ХОБЛ ($U=989,5$; $p=0,001$), ухудшение качества жизни больных. Выраженность этих изменений тесно связана с глубиной нарушения гомеостатического равновесия организма и его реактивностью.

Особенно важным является результат исследования, что применение стандартной противотуберкулезной терапии у больных с сочетанной патологией не приводит к восстановлению функциональных параметров кардиореспираторной системы и гомеостатического равновесия, не подавляет системное воспаление, что определяет формирование выраженных остаточных туберкулезных изменений с усугублением течения ХОБЛ.

Практическая значимость полученных результатов тесно связана с полученными теоретическими данными и определена совершенствованием диагностических и лечебных мероприятий, повышением эффективности лечения, профилактикой рецидивов заболеваний и предполагает исследование выраженности системного воспаления, эндотелиальной дисфункции в комплексе с гомеостатическим равновесием организма и его реактивностью. Особенно важно, что у больных туберкулезом легких на фоне ХОБЛ с наличием системного воспалительного ответа, нарушением капиллярного легочного кровотока, дислипидемией, тяжелым течением ХОБЛ и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений определяются глубокие и выраженные нарушения гомеостатического равновесия организма. В основу оптимизации лечебно-диагностического комплекса легли простые и доступные в практическом здравоохранении методы исследования. Автором предложено дополнить стандартную противотуберкулезную терапию статинотерапией и адаптогенами в индивидуализированном режиме, что способствовало лучшему клинико-рентгенологическому исходу туберкулезного процесса и повышению эффективности проводимой терапии в 7,8 раз.

По данным диссертационной работы следует написать методические рекомендации и они могут быть включены в отечественные клинические рекомендации по применению алгоритма лечебно-диагностических мероприятий в медицинских противотуберкулезных учреждениях России. Результаты исследования могут быть использованы для совершенствования содержания, структуры и методики преподавания высшей школы по специальности «Фтизиатрия».

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

К достоинствам работы следует отнести системный и новый подход к лечебно-диагностическим мероприятиям у больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ и табакокурением. Важно, что впервые предложен алгоритм по диагностическим и лечебным мероприятиям у больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ на фоне хронической табачной интоксикации с учетом состояния вегетативной нервной системы и особенностей адаптационных реакций. На основании проведенных исследований получен патент «Способ диагностики развития сердечно-сосудистой патологии у больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких» № 2717681, 25.03.2020 г. и разработан алгоритм диагностики и лечения больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с ХОБЛ.

Впервые показано, что повышение степени нарушения гомеостатического равновесия организма ГРО на каждый последующий уровень повышает риск развития сердечно-сосудистой патологии в 2,72 раза. Важным результатом исследования явилось подтверждение эффективности применения патогенетической терапии. Использование комплексного патогенетического лечения способствовало лучшему клинико-рентгенологическому исходу туберкулезного процесса и повышению эффективности проводимой терапии в 7,8 раз.

К недостаткам можно отнести отсутствие в 5 главе таблицы о распределении больных ГН-2 в зависимости от остаточных туберкулезных изменений, хотя эти данные есть в тексте, перегруженность текста диссертации условными сокращениями, что затрудняет чтение и мешает целостному восприятию. Желательно было указать сроки абациллирования, закрытия полостей распада, что могло позволить более полно судить о эффективности лечения.

Следует отметить, что отмеченные недостатки не снижают ценности диссертационной работы, а лишь указывают на возможность и направление дальнейших исследований. Стоит отметить хороший литературный язык, хорошую иллюстрацию работы рисунками, фотографиями и клиническими примерами.

Структура и основное содержание работы

Диссертация Катичевой А.В. имеет общепринятую 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.

Введение 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 представлен анализом отечественной и зарубежной литературы по теме исследования, и в полном объеме отражает знание автором изучаемых вопросов. Отмечено, что в условиях сочетанной патологии, протекающей с выраженным системным воспалением и более глубоким нарушением гомеостатического равновесия, лечение больных с применением методов активации защитных систем организма проводится редко. Применение статинотерапии и патогенетической терапии с назначением метилурацила у больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ остается малоизученной темой. На основании анализа большого объема литературы автором доказана необходимость проведения данного исследования, актуальность и своевременность которого не вызывает сомнений.

Во второй главе, посвященной материалам и методам исследования, подробно изложен дизайн исследования, представлены критерии включения в исследование, дана детальная клиническая характеристика пациентов. Исследуемые группы больных были сопоставимы по полу и возрасту ($\chi^2_2=0,75$, $p=0,68$; $F=1,28$, $p=0,28$). В диагностический период у больных туберкулезом легких при его изолированном течении и при сочетании с ХОБЛ наряду со стандартными методами исследований дополнительно применялись электрокардиография, спирометрия, перфузионная сцинтиграфия легких с определением капиллярного легочного кровотока. Для больных был определен липидный профиль, индекс массы тела, риск сердечно-сосудистых осложнений с использованием шкал Score, рассчитан индекс курения и степень никотиновой зависимости, изучено качество жизни на основе опросников и вопросников mMRC, CAT-test, определены варианты течения ХОБЛ (GOLD, 2019). Проведена оценка системного воспаления, эндотелиальной дисфункции, состояния гомеостатического равновесия организма и его реактивности. Больным туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ и табакокурением назначалась индивидуализированная терапия с применением симвастатина ежедневно по уровню дислипидемии и метилурацила в индивидуализированной дозировке в зависимости от типа AP по методике О.Н. Браженко (2008).

В ходе проведения диссертационной работы использованы теоретический анализ, наблюдение и сравнение с последующей статистической обработкой материала.

Методологической основой диссертационного исследования явилась глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких, научные работы, посвященные

системному воспалению, развитию эндотелиальной дисфункции сосудов, состоянию липидного профиля и кардиореспираторной системы у больных туберкулезом легких и больных ХОБЛ, учения об общем адаптационном синдроме, адаптационных реакциях, гомеостатическом равновесии организма и его реактивности, способах активации защитных систем организма у больных туберкулезом и ХОБЛ при их изолированном течении.

Статистическая обработка результатов исследований была традиционной с определением средних величин, оценкой качественных показателей методами таблиц сопряженности, точного критерия Фишера и критерия ХИ-квадрат. Количественные данные проверялись на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для сравнения групп применялись дисперсионный анализ, критерии Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса. Для поиска зависимостей между количественными переменными вычислялись коэффициенты корреляции Пирсона и Спирмена. Динамика категориальных данных оценивалась по критериям Мак-Немара, Вилкоксона. Для построения прогностической функции применялась модель бинарной логистической регрессии.

Третья глава отражает анализ результатов клинических и лабораторно-инструментальных исследований, параметров функционального, опросников и вопросников. Результаты проведенных исследований позволили выявить у больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с ХОБЛ 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 значительными нарушениями гомеостатического равновесия организма и его реактивности.

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 ($\chi^2_1=9,02$; $p=0,0027$). Оценка показателей системного воспалительного ответа ($\Phi=0,66$), эндотелиальной дисфункции ($\Phi=0,66$), глубины нарушения гомеостатического равновесия организма ($\Phi=0,72$) в начале лечения у больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ показала их взаимосвязь ($p=0,009$).

В четвертой главе показано, что назначение стандартных режимов противотуберкулезной терапии у больных туберкулезом легких при его изолированном течении не привело к значимому восстановлению параметров кардиореспираторной системы и адаптивно-приспособительных реакций организма. При завершении стационарного этапа лечения у больных определялись признаки выраженного системного воспалительного ответа, эндотелиальной дисфункции, ухудшение прогнозов по риску развития сердечно-сосудистых осложнений, недостаточное восстановление гомеостатического равновесия организма. Все эти нарушения, в свою очередь, влияли на эффективность проводимого лечения и формирование выраженных остаточных туберкулезных изменений. Из этого следует, что уменьшение признаков системного воспаления и восстановление нарушенного гомеостатического равновесия организма при сочетанной патологии, является одной из наиболее важных составляющих в повышении эффективности проводимого лечения таких больных. Для решения этой задачи больным туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ была назначена комплексная терапия с включением симвастатина и метилурацилав индивидуализированном режиме.

В пятой главе показаны результаты применения комплексной патогенетической терапии больным туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ и табакокурением. Патогенетическая терапия с назначением препаратов симвастатин и метилурацил в индивидуальном режиме была направлена на восстановление функционального состояния кардиореспираторной системы, подавление системного воспаления, восстановление нарушенного гомеостатического равновесия с активацией его защитных систем и повышение эффективности лечения больных коморбидной патологией.

Назначение комплексного лечения с включением патогенетической терапии способствовало улучшению функциональных параметров кардиореспираторной системы ($p_{1,2}=0,0051$), лучшему клинико-рентгенологическому исходу туберкулезного процесса у 28,9% больных, более благоприятному малосимптомному течению ХОБЛ с низким риском ее обострений ($U=748,5$, $p=0,04$), уменьшению признаков системного воспаления, с восстановлением гомеостатического равновесия организма и его реактивности у 50,0% больных. В исследовании выявлено существенное влияние комплексной патогенетической терапии на восстановление этих параметров и повышение эффективности лечения больных с сочетанной патологией с формированием малых остаточных изменений ($R_s=0,55$, $p<0,001$; $R_s=0,46$, $p=0,003$).

В заключении логично подведен итог проведенного исследования. Дано лаконичное изложение материалов исследования и полученных результатов с их анализом. Диссертация заканчивается 6 выводами и 4 практическими рекомендациями, которые полностью соответствуют ее содержанию. Выводы научно обоснованы большим количеством наблюдений, правильной методологией исследования и статистически достоверны, аргументированы, соответствуют цели и задачам исследования. Рекомендации могут использоваться в деятельности практических врачей.

По структуре, объему, оформлению и изложению материала работа полностью соответствует требованиям кандидатской диссертации. Автореферат диссертации, а также 9 научных публикаций, в том числе, научные статьи, включенные в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus), патент на изобретение, полностью отражают основные положения проведенного исследования. Результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на научно-практических конференциях различного уровня, в том числе международного, а также внедрены в работу практического здравоохранения и учебный процесс.

Личное участие соискателя в получении результатов

Личный вклад автора заключается в самостоятельном определении цели, задач, плана и дизайна исследования, в проведении аналитического обзора источников литературы, обследовании больных туберкулезом с ХОБЛ, оценке состояния кардиореспираторной системы, определении показателей гомеостатического равновесия организма с применением диагностических критериев, проведении лечения, выполнении сбора данных, анализа и интерпретации результатов, формировании выводов. Степень достоверности полученных результатов определяется обследованием достаточного количества пациентов (212 человек), дизайном исследования, применением современных методов статистической обработки полученных данных и проведением индивидуальной статинотерапии (симвастатин) и патогенетической терапии с применением препарата метилурацил.

Автореферат соответствует тексту диссертации, содержит основные положения, выводы и практические рекомендации.

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 симвастатина 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.

Официальный оппонент,
доктор медицинских наук
(3.1.22. Инфекционные болезни, 3.1.26 Фтизиатрия)
профессор, заведующий кафедрой туберкулеза
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Ростовский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Шовкун Людмила Анатольевна

Подпись профессора Л.А. Шовкун заверяю
Ученый секретарь ученого совета ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент
10.05.2023г.

Сапронова Н.Г.

Адрес: 344022, Российская Федерация, Ростовская область, Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, 29, телефон 8(863)263 44 07, e-mail: lshovkun@mail.ru

15.05.2023 г.