

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

**САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор

ФГБОУ ВО СПбГПМУ

Минздрава России

д.м.н., профессор Д.О. Иванов



2023 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Катичевой

Анны Викторовны

**«Комплекс диагностических и лечебных мероприятий у больных
туберкулезом легких, ассоциированным с хронической обструктивной
болезнью легких»,**

**представленной к официальной защите на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук по специальности**

3.1.26. Фтизиатрия.

Актуальность темы выполненной работы

За последние несколько лет России удалось добиться существенных успехов в борьбе с туберкулезом: в 2021 году наша страна была исключена из списка стран с высоким бременем этого заболевания. Однако достигнутым

успехам, как в Российской Федерации, так и во всем мире, противостоят сохраняющиеся и новые вызовы: туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, распространенность ВИЧ-инфекции, экзогенные интоксикации, сочетание туберкулеза с тяжелой сопутствующей патологией, последствия пандемии COVID-19, социально-экономическая нестабильность. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является распространенным заболеванием и одной из основных причин смертности населения в мире (занимает 4-е место). Важной причиной распространения ХОБЛ в последние годы является не только традиционное табакокурение, но и доставка в легкие вредных веществ при помощи новых технологий: электронных сигарет, вейпов и других, в силу чего предпосылки к снижению значения ХОБЛ отсутствуют. Между туберкулезом и ХОБЛ, по данным многочисленных исследований, существует тесная взаимосвязь и взаимное отягощение, что является актуальной и серьезной клинической проблемой фтизиатрии и пульмонологии. Туберкулез легких рассматривается как один из факторов формирования ХОБЛ. Вместе с тем, до 80% больных туберкулезом являются постоянными потребителями табака, это предрасполагает к развитию как туберкулезного процесса, так и ХОБЛ, приводит к снижению показателей общего состояния здоровья, продолжительности жизни и ухудшению ее качества. Хроническая табачная интоксикация и ХОБЛ усиливают активность туберкулезного воспаления, ассоциируются с более распространенными формами туберкулеза легких, обильным бактериовыделением и деструкцией легочной ткани. У больных с сочетанной патологией определяются грубые функциональные нарушения параметров дыхательной системы: ухудшение функции внешнего дыхания, ухудшение показателей перфузионной способности легких и капиллярного легочного кровотока. Системный воспалительный ответ, функциональный статус, характер рестриктивных нарушений и тяжесть бронхиальной обструкции связаны с клинико-морфофункциональными особенностями, вариантом течения ХОБЛ и частотой обострений заболевания. У больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ отмечаются выраженные изменения в системе протеиназ-антипротеиназ, в

системе свертывания крови, дислипидемия и мультифокусный атеросклероз, гипоксия, активация симпатикоадреналовой системы, нарушения кардиогемодинамики и периферического кровотока, ремоделирование сердца, развитие артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца. Методы патогенетической терапии, способные облегчить негативное влияние сочетанной патологии туберкулез и ХОБЛ на сердечно-сосудистую систему больного изучены недостаточно. Применение персонафицированной патогенетической терапии у больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с ХОБЛ может быть перспективным как в плане повышения эффективности противотуберкулезной терапии за счет уменьшения системного воспалительного ответа, улучшения микроциркуляции и функции внешнего дыхания, так и для снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений, улучшения качества жизни больных.

Исходя из вышеизложенного, диссертационное исследование А. В. Катичевой, посвященное оптимизации комплексного обследования и повышению эффективности лечения больных туберкулезом, ассоциированным с ХОБЛ, путем применения на фоне противотуберкулезных препаратов персонафицированной патогенетической терапии, является своевременным и актуальным.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Работа имеет четкую связь с национальным проектом «Здравоохранение», федеральным проектом «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» (Паспорт национального проекта «Здравоохранение» утв. президиумом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол №16 от 24.12.2018). Одной из задач федерального проекта является реализация мероприятий по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов высокого риска. В результате выполнения диссертационного исследования А.В.Катичевой был разработан и предложен к использованию

«Способ диагностики риска развития сердечно-сосудистых патологий у больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких» (патент №2717681), а также предложены мероприятия по проведению пациент-ориентированных методов обследования и терапии лиц с туберкулезом легких на фоне ХОБЛ с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Диссертация также связана с ведомственной целевой программой «Предупреждение и борьба с социально значимыми инфекционными заболеваниями» (утв. приказом Министерства здравоохранения РФ №199, 2019 г.), поскольку целью диссертационной работы является «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».

Оценка новизны исследования и полученных результатов

Автором впервые разработана собственная оригинальная методика комплексной оценки функциональных нарушений при туберкулезе, сочетанном с ХОБЛ, заключающаяся в оценке взаимосвязанных показателей: функции внешнего дыхания, капиллярного легочного кровотока, липидограммы, системного воспалительного ответа, состояния гомеостаза организма.

Впервые использованы показатели оценки гомеостатического равновесия организма (типы адаптационных реакций, лейкоцито-лимфоцитарный индекс, степень нарушения гомеостатического равновесия организма и динамика типов его реактивности) для характеристики течения коморбидной патологии. Впервые у больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ исход заболевания был определен во взаимосвязи с диагностическими критериями гомеостатического равновесия организма и его нарушений. Автором впервые установлено влияние степени нарушения гомеостатического равновесия организма в комплексе с липидным обменом на риск развития сердечно-сосудистой патологии и возможных его осложнений. Впервые получена оригинальная математическая

модель, которая позволяет реализовать способ диагностики риска развития сердечно-сосудистой патологии у больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с ХОБЛ (патент №2717681).

Впервые обоснован метод комплексной этиопатогенетической терапии больных туберкулезом в сочетании с ХОБЛ, сочетающий в себе этиотропный эффект противотуберкулезной терапии с плеiotропными эффектами статинотерапии (симвастатин) и персонифицированным восстановлением защитных систем организма метилурацилом.

Впервые предложен алгоритм диагностики и лечения больных туберкулезом легких в сочетании с ХОБЛ, позволяющий индивидуализировать подход к лечению с учетом оценки риска развития сердечно-сосудистой патологии и ее осложнений.

Значимость результатов для медицинской науки и клинической практики

В современных эпидемиологических условиях роста лекарственной устойчивости возбудителя и недостаточно высокой эффективности этиотропной терапии туберкулеза поиск патогенетических подходов к его лечению имеет неоспоримое теоретическое и практическое значение. Для клинической практики в диссертационном исследовании разработан метод комплексной диагностики состояния пациента, страдающего туберкулезом, ассоциированным с ХОБЛ, включающий оценку выраженности системного воспаления, показателей гомеостаза организма и типов его реактивности, функционального состояния кардио-респираторной системы, рисков сердечно-сосудистых осложнений. Это позволяет индивидуализировать подход к применению лечебных комплексов, добиваться повышения их эффективности и проводить профилактику осложнений. Динамическое наблюдение за состоянием гомеостаза и реактивности организма с помощью доступных и высокоинформативных диагностических критериев позволяет контролировать течение патологического процесса и оценивать развитие эндотелиальной дисфункции, выраженность системных проявлений. Персонифицированная коррекция выявленных нарушений приводит

к сокращению госпитального этапа лечения, повышению его эффективности, предупреждению обострения (рецидива) заболевания, уменьшению остаточных туберкулезных изменений, улучшению течения ХОБЛ, снижению риска сердечно-сосудистых осложнений и улучшению качества жизни больных. Для больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с хронической табачной интоксикацией и ХОБЛ получен новый способ оценки риска развития сердечно-сосудистой патологии и разработан алгоритм диагностики и лечения. Что касается развития фтизиатрии как науки, то данное диссертационное исследование является очередным шагом в изучении патологии, сочетанной с туберкулезом, следуя принципу «лечить не болезнь, а больного». Важной для развития фтизиатрии является интеграция со смежными научными дисциплинами: терапией, пульмонологией, кардиологией, продемонстрированная в диссертации.

Научные положения диссертации соответствуют шифрам и формулам специальности: 3.1.26. Фтизиатрия. Результаты проведенного исследования соответствуют пункту 3 области исследования паспорта специальности «Фтизиатрия». Из изложенного следует, что диссертация соответствует специальности 3.1.26. Фтизиатрия.

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключается в определении цели, задач, плана и дизайна исследования (совместно с научным руководителем), в самостоятельном проведении аналитического обзора источников литературы, обследовании больных туберкулезом с ХОБЛ, оценке состояния дыхательной и сердечно-сосудистой системы, расчете и оценке показателей гомеостаза с применением новых диагностических критериев, проведении лечения и выполнении сбора данных, составления базы данных, анализа, статистической обработке и интерпретации результатов, формировании выводов.

Рекомендации по использованию

Основные результаты диссертации, практические рекомендации предназначены для широко использования, в первую очередь, в практической работе врачей фтизиатров. Их целесообразно применять в учреждениях противотуберкулезной службы Российской Федерации, на всех этапах оказания специализированной помощи: стационарном, санаторном, амбулаторном. Это позволит повысить результаты оказания медицинской помощи больным с туберкулезом органов дыхания, улучшить качество жизни пациентов, уменьшить риски развития сердечно-сосудистых осложнений при туберкулезе, сочетающемся с ХОБЛ, и риски рецидивов туберкулеза за счет уменьшения остаточных изменений. Необходимо также знакомить с результатами исследования врачей смежных специальностей: терапевтов, пульмонологов, кардиологов и реабилитологов, под наблюдением которых находятся лица, излеченные от туберкулеза в сочетании с ХОБЛ, после снятия с диспансерного наблюдения. Целесообразно использовать полученные в работе данные и при профилактической работе с населением, с целью воспитания здорового образа жизни и пропаганды отказа от табакокурения.

Положения и рекомендации, сформулированные в диссертационном исследовании, целесообразно включить в учебный процесс для студентов медицинских вузов и при последипломном обучении по направлениям фтизиатрия, терапия, пульмонология. Целесообразно продолжить научные исследования по сочетанной патологии: туберкулез и ХОБЛ, на базе кафедры социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова с учетом социального значения данной тематики, ее научной и практической актуальности.

Содержание диссертации, ее завершенность

Диссертация изложена на 136 страницах состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 189 источников (отечественных авторов – 128, иностранных – 61). Текст диссертации

иллюстрирован 29 таблицами и 12 рисунками, приведены 2 клинических примера. Диссертация и автореферат хорошо оформлены и иллюстрированы, легко читаются. Автореферат в лаконичной форме правильно передает содержание диссертации.

Из представленных материалов диссертационного исследования следует, его цель: «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» достигнута в результате решения всех пяти поставленных задач. Исследование является завершенным.

Достоверность полученных результатов определяется логичным дизайном исследования, достаточным числом обследованных (212 человек), в том числе: 72 практически здоровых человека (контрольная группа), 50 человек с впервые выявленным туберкулезом легких без ХОБЛ (группа сравнения) и 90 человек, у которых туберкулез легких протекал в сочетании с ХОБЛ (группа наблюдения), разделенных на 2 подгруппы в зависимости от вида лечения. Достоверность исследования обеспечена также применением современных методов клинико-лабораторного обследования больных, отвечающих поставленным целям и задачам.

Проведенная статистическая обработка полученных данных подтвердила достоверность сделанных заключений и выводов. Оценка достоверности результатов исследований проведена с применением электронно-вычислительной техники SAS 9.4. и проводилась методами сопряженности и критерия ХИ-квадрат, точного критерия Фишера, критерия Колмогорова-Смирнова. Для сравнения групп применялся дисперсионный анализ, критерии Манна-Уитни (при сравнении 2-х групп) и Краскела-Уоллиса (при сравнении 3-х групп). Для поиска зависимостей между переменными вычислялись коэффициенты корреляции Пирсона, Спирмена, критерий Мак-Немара, критерий Вилкоксона. Для

построения прогностической функции применялась модель бинарной логистической регрессии.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

В целом работа заслуживает положительной оценки. Заслуживает одобрения высокая актуальность избранной темы, качественно собранный и детально проработанный клинический материал, его статистическая обработка. Ценной особенностью диссертации является оценка выраженности остаточных туберкулезных изменений, формирующихся в результате лечения, влияющих на дальнейшее здоровье и качество жизни пациента, чему в современных исследованиях уделяется недостаточно внимания. Принципиальных замечаний по диссертации не выявлено. В процессе рецензирования диссертации возникли вопросы, не влияющий на значение выполненного исследования:

1. Учитывался ли в исследовании социальный статус больных с туберкулезом легких, ассоциированным с хронической обструктивной болезнью легких?
2. Были ли среди пациентов больные с лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа Катичевой Анны Викторовны «Комплекс диагностических и лечебных мероприятий у больных туберкулезом легких, ассоциированным с хронической обструктивной болезнью легких», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26 Фтизиатрия, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи – впервые обоснован метод комплексного обследования и лечения больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с ХОБЛ с использованием контролируемой персонифицированной патогенетической терапии, 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», утвержденном приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Катичева Анна Викторовна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26 Фтизиатрия.

Диссертационная работа и настоящий отзыв обсуждены и одобрены на заседании кафедры фтизиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №18 от « 2 » мая 2023 г.).

Заведующая кафедрой фтизиатрии
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор

М.Э. Лозовская.

194100 г. Санкт-Петербург, ул. Литовская д.2

Тел. (812) 542-96-45

e.mail: spb@gpma.ru

