

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Челноковой Ольги Германовны на диссертацию Бережной Ольги Олеговны на тему «Клинические проявления и эффективность лечения туберкулеза легких у больных сахарным диабетом во взаимосвязи с выраженностью системного воспалительного ответа», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия

Актуальность темы исследования. Больные сахарным диабетом являются известной группой риска по туберкулезу. Заболеваемость туберкулезом среди больных сахарным диабетом в 3-10 раз выше, по сравнению с общей заболеваемостью населения туберкулезом. Современные тенденции к значительному росту числа больных сахарным диабетом наблюдаются в России, и в мире, что закономерно приводит к увеличению больных с сочетанием туберкулеза и диабета. Являясь сложным, длительно текущим заболеванием, сахарный диабет изменяет течение туберкулеза, отрицательно сказывается на результатах лечения. В настоящее время не раскрыты особенности течения и эффективность лечения у больных в зависимости от типа сахарного диабета. Интересными и перспективными для исследования являются вопросы развития системного воспалительного ответа и изменения нутритивного статуса у больных туберкулезом с сахарным диабетом разных типов, так как выявленные особенности патогенеза позволят совершенствовать и индивидуализировать подходы к лечению данной очень сложной категории больных. Поэтому диссертационное исследование О.О. Бережной, посвященное исследованию клинических проявлений и эффективности лечения туберкулеза легких у больных сахарным диабетом во взаимосвязи с выраженностью системного воспалительного ответа, имеет высокую актуальность.

Научная новизна исследования не вызывает сомнений. В литературе отсутствуют публикации, посвященные комплексному изучению системной воспалительной реакции и нутритивного статуса у больных туберкулезом и с

сахарным диабетом. Автором также впервые проведено дифференцированное изучение данных показателей в зависимости от типа диабета в сравнении с группой больных без сахарного диабета. Ранее в литературе была показана важная роль в развитии системного воспалительного ответа при тяжелом течении туберкулеза, у больных туберкулезом и ВИЧ – инфекцией на поздних стадиях (Комиссарова О.Г. и соавт. 2017, Герасимов Л.Н., 2019). В представленном исследовании впервые изучена динамика показателей системного воспалительного ответа и нутритивной недостаточности в процессе 6-месячного лечения у больных туберкулезом легких, сочетанным с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа. Автором впервые выбраны и обоснованы наиболее информативные показатели для оценки и динамического наблюдения системной воспалительной реакции (С-реактивный белок, сывороточный амилоидный белок А, α_1 -антитрипсин, гаптоглобин и фибриноген) и нутритивного статуса (индекс массы тела, уровень транстиретина – наиболее информативный, альбумина и общего белка) у больных туберкулезом и сахарным диабетом. Полученные результаты закономерно привели к расширению научных знаний о патогенезе заболевания и формированию подходов индивидуализированного ведения больных туберкулезом с сочетанным сахарным диабетом при разных проявлениях системного воспалительного ответа и нутритивной недостаточности, что так же является новым для фтизиатрии.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций. Исследование О.О. Бережной посвящено изучению клинического течения туберкулеза у больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типа с интенсивностью системного воспалительного ответа и разработке методов коррекции выявленных изменений. Работа проведена на высоком методическом уровне, имеет единую логическую структуру. В исследование включен 341 больной. Основными группами больных явились - 1 группа – 99 больных туберкулезом и сахарным диабетом 1-го типа, 2 группа – 111 больных туберкулезом и сахарным диабетом 2-го типа Группу сравнения составили 131 больной туберкулезом без сахарного диабета. согласно цели и задачам исследования. В исследование не включали больных, имеющих другую сопут-

ствующую патологию, влияющую на течение заболевания. Такое количество больных в группах определяет значимость и достоверность полученных результатов. Различия по возрасту, формам туберкулеза и другим показателям отражает особенности течения туберкулеза и в исследуемых группах. В работе применялись традиционные клинические методы обследования и лечения больных туберкулезом, регламентированные нормативными документами. Дополнительно изучены лабораторные показатели системного воспалительного ответа (С-реактивный белок, сывороточный амилоидный белок А, α_1 -антитрипсин, гаптоглобин и фибриноген) и нутритивного статуса (индекс массы тела, содержание общего белка, транстиретина и альбумина в сыворотке крови). Все исследования проводились в соответствии с требованиями биомедицинской этики согласно Женевской конвенции о правах человека (1997 г.) и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000г.). У всех пациентов было получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. В главе 2 подробно изложены лабораторные методы исследования, использованные автором для определения всех представленных в работе показателей. Проведены клинико-лабораторные параллели, четко соответствующие задачам исследования. Для возможности сравнения и получения достоверных результатов автором проведено деление пациентов на подгруппы с одинаковыми формами туберкулеза. Использована статистическая обработка материала исследования с достаточной достоверностью для биомедицинских исследований. с помощью пакета программ Excel. Для каждой группы вычисляли среднее арифметическое (M) и ошибку среднего (m) при нормальном распределении. Проверку гипотезы о равенстве средневывборочных величин при их нормальном распределении проводили, используя t-критерий Стьюдента. Различия считались статистически достоверными при значении $p < 0,05$. Связь между изучаемыми показателями выявляли с помощью коэффициента корреляции (r) Пирсона при нормальном распределении сравниваемых выборок или коэффициента корреляции Спирмена при ненормальном распределении или малых размерах выборок. Статистическую значимость демонстрировало значение вероятно-

сти $p < 0,05$. Полученные данные изложены в 66 таблицах и подвергнуты аналитическому разбору. Каждое положение в главе собственных исследований подтверждено яркими клиническими примерами. Результаты исследований были доложены на 6 международных и общероссийских конференциях. Каждое научное положение, выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам исследования и базируются на фактическом материале, подробно рассмотренном в тексте работы. Все вышесказанное подтверждает достаточную степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций.

Личный вклад автора заключается непосредственном участии на всех этапах работы, от выбора темы исследования, постановки и реализации задач, до обсуждения и выводов, сделанных в научных публикациях и докладах, а также внедрения в практическую деятельность. Автором лично проведен сбор исследовательского теоретического, клинического и лабораторного материала, дано научное обоснование. Диссертация и автореферат написаны автором в едином стиле. Необходимо отметить четкость, простоту и одновременно научную емкость изложения сложного клинико-лабораторного материала, что удалось автору благодаря соблюдению логической структуры работы и таблиц, наглядно демонстрирующих результаты исследования.

Научные положения диссертации соответствуют формуле и шифру специальности 14.01.16 – Фтизиатрия (медицинские науки) паспорта специальностей научных работников. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности - пунктам 1, 2, 3.

Значимость для науки и практики выводов и рекомендаций диссертационного исследования определяется тем, что получены новые данные о течении туберкулеза у больных туберкулезом с сахарным диабетом. Установлено, что течение туберкулеза по выраженности интоксикации и соотношению клинико-рентгенологических форм различается у больных туберкулезом легких в сочетании с сахарным диабетом и без сахарного диабета. По наличию бактериовыделения и распада в легочной ткани группы

больных туберкулезом в сочетании с сахарным диабетом 1 и 2 типа, так и без сахарного диабета достоверно не различаются.

Рост ранних компонентов системного воспалительного ответа (С-реактивного белка и сывороточного амилоидного белка А) у пациентов с туберкулезом легких и сахарным диабетом выражен слабее, чем у больных без сахарного диабета, что свидетельствует о недостаточной активности противoinфекционной защиты организма.

Нутритивная недостаточность у больных туберкулезом и сахарным диабетом 1 и 2 типа выражена более значительно по сравнению с больными туберкулезом без сахарного диабета, о чем свидетельствуют достоверно более низкие значения уровня транстиретина.

Динамика показателей реактантов острой фазы и нутритивной недостаточности тесно взаимосвязана с эффективностью лечения туберкулеза у больных с сопутствующим сахарным диабетом. При эффективном лечении уровни большинства реактантов острой фазы у пациентов с сахарным диабетом нормализуются, а нутритивный статус – стабилизируется. При неэффективном лечении положительная динамика показателей реактантов острой фазы слабо выраженная, а нутритивная недостаточность усугубляется.

Полученные результаты имеют несомненную научную и практическую ценность. Значение исследования для фтизиатрии заключается не только в раскрытии патогенеза туберкулеза у больных с сахарным диабетом разных типов, а также в открытии перспективы повышения эффективности лечения наиболее сложной категории больных туберкулезом.

Автором даны рекомендации по оценке выраженности системного воспалительного ответа у больных туберкулезом с сопутствующим сахарным диабетом с помощью определение уровня СРБ, сывороточного амилоидного белка А, α 1-антитрипсина. Для оценки нутритивной недостаточности у больных туберкулезом с сопутствующим сахарным диабетом рекомендуется использовать определение уровня транстиретина как наиболее чувствительного маркера.

В комплексном лечении больных туберкулезом, сочетанного с сахарным диабетом, рекомендуется применять разработанный научно-обоснованный подход индивидуализированного ведения больных при разных проявлениях системного воспалительного ответа и нутритивной недостаточности. При снижении уровня транстиретина менее 18 мг/дл рекомендуется назначить специализированное энтеральное питание для больных сахарным диабетом. Предлагается исходно определять уровень ранних маркеров системного воспаления (СРБ, SAA). При резко и умеренно выраженной интоксикации, а также при повышении уровня СРБ и уровня SAA более 10 мг/л рекомендуется проведение дезинтоксикационной терапии, антиагрегантной терапии или плазмафереза. Основанием для назначения этих патогенетических методов лечения является необходимость нивелирования интоксикационного, гиперкоагуляционного синдрома с признаками внутрисосудистого свертывания крови и микротромбообразования (как компонента СВО), в виду того, что эти изменения приводят к нарушению микроциркуляции и легочного газообмена, затрудняя при этом доставку лекарств к очагу поражения. При резко и умеренно выраженной интоксикации, но при отсутствии существенного роста уровня СРБ и SAA (до 10 мг/л) рекомендуется проведение дезинтоксикационной и гепатопротекторной терапии, основанием которых является нивелирование интоксикационного синдрома и вероятного нарушения белково-синтетической функции печени. При интоксикации легкой степени и нормальных значениях ранних маркеров воспаления (СРБ менее 3 мг/л и SAA – 10 мг/л) рекомендуется динамическое наблюдение за больными.

Таким образом, автором обосновано выделены наиболее важные лабораторные показатели, позволяющие наиболее объективно оценить клиническую ситуацию у больных сахарным диабетом и назначить индивидуальную патогенетическую терапию.

Результаты исследования внедрены в научную и практическую деятельность отдела фтизиатрии, лаборатории биохимии ФГБНУ «ЦНИИТ», а также используются в учебном процессе телемедицинского центра ФГБНУ «ЦНИИТ» и кафедры фтизиатрии РНИМУ им. Пирогова.

Оценка состояния диссертации и её оформления. Диссертация имеет традиционную структуру, изложена на 189 страницах машинописного текста и включает в себя введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, три главы результатов собственного исследования, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, включающий 174 источника, из них 97 иностранных. Диссертация иллюстрирована 7 рисунками и документирована 66 таблицами. Диссертация написана хорошим научным языком, позволяющим связать сложные биохимические изменения с патогенезом и клиникой туберкулеза.

Во введении изложена актуальность исследования и степень разработанности проблемы со ссылками на современную литературу и авторитетные источники. Сформулирована цель научного исследования - разработка научно-обоснованных подходов к ведению больных туберкулезом, сочетанным с сахарным диабетом, путем изучения взаимосвязи течения туберкулезного процесса и проявлений системного воспалительного ответа. Для решения цели поставлены 5 задач. Сформулирована научная новизна, показана теоретическая и практическая значимость результатов работы, вытекающие из её содержания. Представлена методология и методы исследования. Четко сформулированы положения, выносимые на защиту, отражающие научную новизну и суть работы. Представлена степень достоверности научных положений, выводов, рекомендаций и апробация полученных результатов. Указано соответствие диссертации паспорту научной специальности. Отражено внедрение результатов исследования в практику, личный вклад автора, связь темы диссертационной работы с планом научных работ организации, структура и объем диссертации.

Обзор литературы полностью отражает степень разработанности проблемы и раскрывает необходимость продолжения исследования в направлении, выбранном автором. В литературе приведено достаточное количество отечественных и иностранных источников. Обоснованы выбранные лабораторные показатели для оценки системного воспалительного ответа и нутри-

тивного статуса. Необходимо отметить хороший научный профессиональный язык, которым написан обзор литературы.

В главе 2 «Материалы и методы исследования» дана подробная клиническая характеристика групп больных и представлены сведения о лабораторных методах исследования и статистической обработке данных.

В главе 3 рассмотрены особенности течения туберкулеза легких у больных с разными типами сахарного диабета и без сахарного диабета (СД). На фактическом материале установлено, что туберкулез в сочетании с сахарным диабетом 1 типа (СД 1), так же, как и туберкулез без СД, встречается преимущественно у лиц молодого возраста, в то время как в группе с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) в основном присутствуют пациенты старше 40 лет. Инфильтративный туберкулез наблюдался чаще как у больных туберкулезом с сопутствующим СД, так и без СД. Второй по частоте формой туберкулеза легких у больных с СД являлись туберкулемы, особенно с СД 1 типа. Кавернозный туберкулез достоверно чаще встречается у пациентов без сахарного диабета, хотя доля этой формы во всех трех группах не была значительной. У пациентов с СД чаще наблюдалось скудное бактериовыделение, что, скорее всего, связано с размерами полостей. При исследовании спектра лекарственной устойчивости у пациентов с СД чаще встречалась МЛУ МБТ, у пациентов без СД – ШЛУ МБТ. При оценке выраженности интоксикации было выявлено, что умеренная степень интоксикационного синдрома более характерна для пациентов с сахарным диабетом, а выраженная степень – для пациентов без сахарного диабета. При выраженном интоксикационном синдроме воспалительные показатели клинического анализа крови повышены более значительно, чем при умеренном, что и подтвердилось в ходе работы. При исследовании пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких установлено, что инфильтративный туберкулез встречался чаще всего, туберкулемы – на втором месте по частоте встречаемости, при этом различия по клиническим формам между СД1 и СД2 отсутствовали. $\frac{3}{4}$ пациентов с впервые выявленным туберкулезом и СД имели полости распада в легочной ткани, а значит, процессы прогрессировали быстро или же дли-

тельно протекали с малой симптоматикой, что приводило к позднему обращению за медицинской помощью.

Сахарный диабет, предшествующий развитию туберкулеза, встречался значительно чаще, чем сахарный диабет, развивающийся на фоне туберкулеза или одновременно с ним. Кроме того, получено, что длительность течения СД может влиять на выраженность и характер туберкулезного процесса. Компенсированный сахарный диабет 2 типа регистрировался при поступлении значительно чаще, чем компенсированный СД 1 типа, обратная зависимость была получена при регистрации частоты декомпенсированного сахарного диабета.

В главе 4 приводятся результаты исследования системного воспаления и нутритивного статуса у больных туберкулезом легких, сочетанным с сахарным диабетом и без сахарного диабета. Установлено, у больных туберкулезом легких с сопутствующим СД выраженность системного воспаления, как интенсивность защитных реакций, оказалась ниже, чем у пациентов без данной сопутствующей патологии (С-реактивный белок при сахарном диабете 1 типа – $23,2 \pm 5,5$ мг/л, при сахарном диабете 2 типа – $17,8 \pm 3,8$ мг/л и без сахарного диабета – $44,1 \pm 1,4$ мг/л, $p_{1,2-3} < 0,01$ при норме ≤ 3 мг/л; сывороточный амилоидный белок А – $81,4 \pm 11,3$ мг/л, $83,1 \pm 6,8$ мг/л и $104,5 \pm 6,8$ мг/л, $p_{1,2-3} < 0,05$ при норме ≤ 10 мг/л), а нутритивный статус находился под конкурентным влиянием выраженности системного воспалительного ответа, нарушений углеводного обмена и инсулинотерапии, обладающей анаболическим влиянием на процессы углеводного, жирового и белкового обмена. Наиболее чувствительным маркером нарушений нутритивного статуса у больных СД оказался уровень транстретина. Уровень транстретина у больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом 1 и 2 типа снижался более значительно, чем у пациентов без сахарного диабета (соответственно $18,6 \pm 1,0$ мг/дл, $20,7 \pm 1,1$ мг/дл и $26,0 \pm 0,7$ мг/дл; $p_{1,2-3} < 0,01$ при норме $33,4 \pm 1,08$ мг/дл), содержание альбумина находилось в пределах вариантов нормы у больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом 1 и 2 типа, но было достоверно снижено у больных без сахарного диабета

(соответственно $41,9 \pm 0,6$ г/л, $43,4 \pm 0,5$ г/л и $37,6 \pm 0,3$; $p_{1,2-3} < 0,01$ при норме $41,0 \pm 0,7$ г/л). В результате развития комплекса патологических и компенсаторных реакций в организме больных с сочетанной патологией нарастали явления азотистой недостаточности, снижался синтез глобулинов и, как следствие, возникала тенденция к снижению общего белка. При этом индекс массы тела и концентрация альбумина, в отличие от больных без сопутствующего СД, при СД1 оставались в пределах нормы, а при СД2 обнаруживали тенденцию к превышению ее. Показатель соотношения альбумины/глобулины (в отличие от группы сравнения, где он закономерно снижался) у пациентов с сочетанной патологией столь же закономерно превышал верхнюю границу нормы в результате разнонаправленных изменений альбумина и глобулинов. Снижение глобулинов у больных туберкулезом легких с сопутствующим СД, по-видимому, находилось в одном ряду явлений с отставанием ранних маркеров системной воспалительной реакции и, прежде всего, СРБ, а рост альбуминов и индекса массы тела, видимо, стимулировались инсулинотерапией и, возможно, нарушениями жирового обмена, присущими собственно СД.

В главе 5 приводятся результаты исследования эффективности лечения и динамика метаболических сдвигов системного воспалительного ответа и нутритивного статуса у больных туберкулезом легких, сочетанным с сахарным диабетом. Установлено, что эффективность лечения больных туберкулезом легких, сочетанным с сахарным диабетом 1 типа, была ниже как по сравнению с больными сахарным диабетом 2 типа, так и без сахарного диабета (частота прекращения бактериовыделения по посеву мокроты через 6 месяцев лечения при туберкулезе легких и сахарном диабете 1 типа составила 71,87%, при сахарном диабете 2 типа – 91,38% и у больных без сахарного диабета – 96,1%; $p_{1-2} < 0,05$, $p_{1-3} < 0,01$). По закрытию полостей распада в легких к 6 месяцам сравниваемые группы достоверно не различались (соответственно 47,22%, 44,83% и 61,0%). К исходу 6-месячного срока эффективного лечения уровни большинства реактантов острой фазы у пациентов с обоими типами сахарного диабета нормализовались, но сохранялось умеренное повышение $\alpha 1$ -антитрипсина, свидетельствовавшее о незавершенности

воспалительного процесса. При неэффективном лечении положительная динамика С-реактивного белка и сывороточного амилоидного белка А была замедленной и неполной, а исходно высокие показатели α 1-антитрипсина и гаптоглобина не менялись на протяжении всего срока лечения. Автором показано, что нутритивная недостаточность у пациентов в ходе эффективного лечения частично нивелировалась, о чем свидетельствовало повышение уровня транстретина, но не достигавшее нормальных значений. При неэффективном лечении наблюдался рост проявлений нутритивной недостаточности у пациентов с обоими типами сахарного диабета.

Все вышеуказанное позволило втору разработать научно-обоснованный подход индивидуализированного ведения больных туберкулезом с сочетанным сахарным диабетом при разных проявлениях системного воспалительного ответа и нутритивной недостаточности.

В разделе «**Заключение**» обсуждаются результаты исследования, отражающие суть диссертации и раскрывающие особенности патогенеза туберкулеза у больных сахарным диабетом разного типа.

Выводы, сделанные автором, соответствуют поставленной цели и задачам, отражают полученные результаты и логически вытекают из материалов исследования, изложенных в соответствующих главах.

Важным научно-практическим результатом исследования является регистрация снижения системного воспалительного ответа у больных туберкулезом и сахарным диабетом, связанного с неадекватным формированием защитных реакций организма в ответ на инфекционный агент и другие изменения, в том числе нутритивного статуса, указывающие на важные особенности течения туберкулеза у больных сахарным диабетом, требующие особого подхода к оценке активности туберкулезного процесса, эффективности лечения и подходов к лечению данной сложной категории больных.

Практические рекомендации вытекают из результатов исследования и направлены на оптимизацию обследования больных сочетанной патологией туберкулезом и сахарным диабетом и индивидуализацию подходов к лечению. В качестве пожелания можно высказать целесообразность представле-

ния по результатам исследования алгоритма обследования больных туберкулезом с сахарным диабетом с дифференцированным подбором патогенетической терапии.

Автореферат имеет классическую структуру, достаточно полно отражает содержание исследования, оформлен в соответствии с существующими требованиями. Замечаний по автореферату нет. По материалам диссертации имеется 30 публикаций, из них 4 работы в журналах, рецензируемых ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации. 5 работ было опубликовано в иностранных рецензируемых изданиях. Основные положения диссертационного исследования были доложены на российских и международных конференциях.

Замечаний по диссертации нет. Диссертация выполнена на современном методическом уровне, является актуальной, имеющей научную новизну и практическую ценность.

Учитывая важное научно-практическое значение данного диссертационного исследования предлагается широкое внедрение результатов в виде издания методических материалов с алгоритмированием индивидуальных подходов к лечению туберкулеза у больных сахарным диабетом и оптимизацией лабораторных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Бережной Ольги Олеговны на тему «Клинические проявления и эффективность лечения туберкулеза легких у больных сахарным диабетом во взаимосвязи с выраженностью системного воспалительного ответа», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена важная научно-практическая задача для фтизиатрии по разработке научно-обоснованных подходов повышения эффективности лечения больных туберкулезом с сочетанной патологией – сахарным диабетом, путем изучения особенностей системного воспа-

лительного ответа и нутритивного статуса и разработки методов коррекции выявленных нарушений.

По актуальности, научной новизне, объему исследования, значению для теоретической и практической фтизиатрии представленная диссертация полностью соответствует пункту 9, 10 Постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 «О порядке присуждения ученых степеней» (с изменениями от 21.04.2016 г №335), а автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16- фтизиатрия.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой фтизиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Ярославский государственный медицинский университет " Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, доцент

Ольга Германовна Челнокова

Почтовый адрес: 150000. г. Ярославль, Революционная, 5.

Тел. (4852) 48-41-38.

E-mail chelnokova@bk.ru

Подпись заведующей кафедрой фтизиатрии, доктора медицинских наук, доцента О.Г. Челноковой заверяю

Ученый Секретарь Ученого Совета

ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России,

канд.мед.наук, доцент



М.П. Потапов