

## ОТЗЫВ

официального оппонента профессора, доктора медицинских наук, Шовкун Людмилы Анатольевны на диссертационную работу Бережной Ольги Олеговны на тему «Клинические проявления и эффективность лечения туберкулеза легких у больных сахарным диабетом во взаимосвязи с выраженностью системного воспалительного ответа», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16-фтизиатрия.

### Актуальность темы диссертационной работы

Проблема туберкулеза легких у больных с сопутствующим сахарным диабетом является актуальной для современной фтизиатрии в связи с неуклонным ростом распространенности сахарного диабета в мире. Сахарный диабет (СД) является значительным фактором риска развития туберкулеза, у больных сахарным диабетом туберкулез выявляется в 3-14 раз чаще, чем у остального населения. Течение и исход туберкулезного процесса во многом зависят от реактивности организма больного, которая представляет собой комплекс взаимосвязанных нарушений гомеостаза, возникающих при воздействии любого повреждающего фактора и направленных на их устранение. Одной из важных реакций организма при развитии туберкулеза является формирование системного воспалительного ответа, которому сопутствует интенсификация процессов катаболизма с постепенным развитием белково-энергетической недостаточности. Комплексное изучение особенностей показателей реактантов острой фазы и нутритивного статуса, как важных компонентов, формирующих особенности реактивности организма у больных туберкулезом легких, сочетанным с сахарным диабетом, а также разработка научно обоснованного алгоритма диагностики выраженности системного воспалительного ответа и нарушений нутритивного статуса является актуальной задачей современной фтизиатрии. До настоящего времени такие комплексные исследования у данной категории пациентов не проводились, что свидетельствует об актуальности диссертационной работы Бережной Ольги Олеговны.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций**

Все положения, выносимые на защиту, соответствуют специальности фтизиатрия – 14.01.16. Степень обоснованности подтверждается системным комплексным подходом к изучению данной проблемы. Актуальность темы обоснована, задачи соответствуют цели исследования. Научные положения аргументированы фактами, полученными в ходе исследования. Полученные результаты основаны на анализе базы данных, состоящей из 341 больного туберкулезом легких в сочетании с сахарным диабетом, данная выборка является репрезентативной. В работе использована стандартная для диссертационного исследования методология. Целью исследования явилась разработка научно-обоснованных подходов к ведению больных туберкулезом, сочетанным с сахарным диабетом, путем изучения взаимосвязи течения туберкулезного процесса и проявлений системного воспалительного ответа. Автором было сформулировано пять задач, которые соответствуют поставленной цели и имеют реальное теоретическое и практическое значение. Решение данных задач вносит значительный вклад в проблему повышения эффективности лечения больных туберкулезом в сочетании с сахарным диабетом. Полученные результаты обработаны с использованием статистических методов, рекомендованных для подобных исследований. Учитывались результаты с уровнем статистической надежности ( $p < 0,05$ ). Клинические примеры хорошо иллюстрируют основные положения работы. Структура диссертации логична и имеет внутреннее единство. Практические рекомендации изложены достаточно конкретно и могут служить руководством в клинической практике врачей – фтизиатров, терапевтов и других специалистов. Выводы соответствуют поставленной цели и задачам исследования.

### **Связь выполненной работы с планами соответствующих отраслей наук**

Работа Бережной О.О. «Клинические проявления и эффективность лечения туберкулеза легких у больных сахарным диабетом во взаимосвязи с выраженностью системного воспалительного ответа» выполнена в

соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» и является фрагментом научно-исследовательской работы отдела фтизиатрии «Разработка инновационной стратегии в профилактике и лечении больных туберкулезом, сочетанным с сахарным диабетом» (уникальный номер 0515-2014-0018). По результатам исследований опубликовано 30 работ, из них 4 в журналах, рецензируемых ВАК.

### **Достоверность и научная новизна**

Достоверность и обоснованность изложенных в диссертации научных положений, выводов, рекомендаций обеспечены четкой постановкой исследовательских задач, использованием комплекса статистических методов, адекватных целям и задачам исследования, анализом и интерпретацией большого объема полученных данных, в том числе в контексте отечественного и мирового опыта. Научная новизна исследования является многокомпонентной и не вызывает сомнений: автором впервые применен системный комплексный подход к проблеме изучения системного воспалительного ответа и нутритивной недостаточности у больных туберкулезом, сочетанным с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа. Это позволило впервые показать основные патогенетические звенья при данной патологии и впервые установить динамику показателей системного воспалительного ответа и нутритивной недостаточности в процессе 6-месячного лечения у данной категории больных. Результаты сопоставлены с результатами исследования больных без сахарного диабета, что позволило предложить новые подходы индивидуализированного ведения больных туберкулезом с сочетанным сахарным диабетом при разных проявлениях системного воспалительного ответа и нутритивной недостаточности.

В рамках данного подхода получены принципиально новые данные: выделены показатели системного воспалительного ответа и белково-энергетического обмена (нутритивной недостаточности), которые наиболее информативны для исследования при этой сочетанной патологии и

нуждаются в тщательном мониторинге для индивидуализированного лечения. Эти данные представляют значительный интерес для практической фтизиатрии. Достоверность результатов диссертационного исследования О.О. Бережной подтверждается достаточным количеством клинических случаев. Статистическая обработка данных соответствует требованиям, предъявляемым к биомедицинским исследованиям.

### **Значимость результатов для медицинской науки и клинической практики**

Диссертационная работа О.О.Бережной имеет большую научную и практическую значимость. Теоретическая значимость заключается в ряде принципиально новых существенных дополнений о нарушениях системного воспалительного ответа у больных туберкулезом при сопутствующем сахарном диабете и без сахарного диабета. Впервые установлено, что нарушения менее выражены у больных с сахарным диабетом, связанные с неполной мобилизацией защитных сил организма. Выявлено, что нутритивный статус у больных с сочетанной патологией резко отличается от такового в группе сравнения. У больных без СД утяжелению специфического процесса сопутствует все признаки нутритивной недостаточности - снижение ИМТ, альбумина (А) и транстиретина при нормальных значениях общего белка (ОБ). Однако у больных с сопутствующим СД снижаются только ОБ и ТТР, но ИМТ и А остаются в пределах нормы при сахарном диабете 1-го типа (СД1) и повышаются при сахарном диабете 2-го типа (СД2). У больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом наиболее информативными маркерами системного воспалительного ответа являются уровни сывороточного амилоидного белка А (SAA) и  $\alpha$ 1-антитрипсина ( $\alpha$ 1-АТ). Единственным чувствительным маркером нутритивной недостаточности у больных данной категории является уровень транстиретина. Практическая значимость работы тесно связана с теоретической составляющей, - выявленные особенности могут быть использованы для клинической оценки течения заболевания с последующей

коррекцией. Результаты исследования дают все основания использовать их в широкой практике. Таким образом, автор представила принципиально новую методологию оценки состояния больных туберкулезом при наличии и отсутствии сахарного диабета, что позволяет рекомендовать разработанный научно-обоснованный подход индивидуализированного ведения больных при разных проявлениях системного воспалительного ответа и нутритивной недостаточности. Результаты исследования могут быть использованы для совершенствования содержания, структуры и методики преподавания высшей школы по специальности «Фтизиатрия». Результаты работы 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.

#### **Личное участие соискателя в получении результатов**

Автор непосредственно участвовала во всех этапах работы, от выбора темы исследования, постановки и реализации его 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 на базе «Центрального научно-исследовательского института туберкулеза». Диссертация и автореферат написаны автором лично.

#### **Общая характеристика работы, ее содержание и завершенность**

Содержание работы Бережной О.О. соответствует поставленным задачам, имеет общепринятую структуру, изложена на 189 страницах, состоит из введения, аналитического обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав собственных результатов, выводов и практических рекомендаций, а также списка литературы, включающего 174 источника, из них 77 отечественных и 97 иностранных, иллюстрирована 7 рисунками и 66 таблицами.

**Во введении** достаточно полно раскрыта актуальность, сформулированы цель и задачи исследования, представлены новизна и практическая значимость исследования.

**Обзор** литературы достаточно обширен, он отражает знание автором литературы по изучаемым вопросам. Проанализированы вопросы сочетания туберкулеза и сахарного диабета, а также изучения системного воспалительного ответа по данным отечественных и зарубежных исследований последних лет. Рассмотрены вопросы патогенеза, нутритивной недостаточности у таких больных, подходы к выявлению этих нарушений, отражен максимальный объем доступных данных. На основании анализа большого объема литературы автором доказана необходимость проведения данного исследования, актуальность которого не вызывает сомнения. Список использованной литературы содержит 174 источника (76 отечественных и 98 зарубежных).

**Вторая глава** традиционно посвящена материалам и методам исследования. Подробно изложен дизайн проведения исследования, представлены критерии отбора, дана детальная клиническая характеристика пациентов, использованы как проспективные так и ретроспективные методы наблюдения. Описаны все применяемые в исследовании клинические, рентгенологические, микробиологические, молекулярно-генетические методы.

**В третьей главе** выявлены особенности течения туберкулеза легких у больных с разными типами сахарного диабета и без сахарного диабета. Выявлено, что сахарный диабет, предшествующий развитию туберкулеза, встречался значительно чаще, чем сахарный диабет, развивающийся на фоне туберкулеза или одновременно с ним. Кроме того, установлено, 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. Приводятся важные факты влияния сахарного диабета на формирование клинических и лабораторных показателей заболевания.

**В четвертой главе** проводится подробный анализ маркеров системного воспаления и белково-энергетической недостаточности у больных туберкулезом легких в сочетании с сахарным диабетом и без сахарного диабета. Установлены особенности системного воспалительного ответа и нутритивного статуса у больных туберкулезом легких, сочетанным с сахарным диабетом и без сахарного диабета. У больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом выраженность системного воспалительного ответа, то есть интенсивность защитных реакций в аналогичных клинических ситуациях оказалась ниже, по-видимому, вследствие недостаточной стимуляции их синтеза провоспалительными интерлейкинами, чем у пациентов без данной сопутствующей патологии, 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. Автор показал, что выявленные различия – и недостаточность ранней защитной реакции организма, направленной на активизацию фагоцитарной системы при инвазии МБТ, и большая активность торпидно протекающих процессов – создавали предпосылки к менее благоприятному течению заболевания и недостаточной эффективности химиотерапии.

**В пятой главе** описана динамика показателей системного воспалительного ответа в процессе лечения: нормализация большинства маркеров системного воспалительного ответа в ходе эффективного лечения у пациентов с СД 2 типа была более медленной; при неэффективном лечении положительная динамика СРБ и SAA была замедленной и неполной, а исходно высокие показатели  $\alpha_1$ -АТ и гаптоглобина вообще не менялись на протяжении всего срока лечения. Нутритивный статус у пациентов с СД 1 типа исходно был

снижен и лишь частично улучшался в ходе эффективного лечения. При неэффективном лечении явления нутритивной недостаточности у пациентов с обоими типами СД нарастали. Полученные данные позволили разработать научно-обоснованные индивидуализированные подходы к ведению больных туберкулезом легких, сочетанным с сахарным диабетом.

Принципиальных замечаний к диссертации Бережной О.О. нет. Автореферат соответствует тексту диссертации, отражает ее основные положения, соответствует требованиям ВАК РФ.

Имеются следующие пожелания: по материалам диссертации написать монографию и методическое пособие для врачей.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты выполненной работы актуальны, обладают научной новизной. Рекомендовано внедрение полученных результатов в практическое здравоохранение. Целесообразно использование полученных данных в практической деятельности медицинских организаций по профилю «фтизиатрия» в рамках формирования индивидуализированного комплексного подхода к ведению больных туберкулезом, в сочетании с сахарным диабетом.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертация Бережной Ольги Олеговны «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, имеет важное социально-экономическое значение и является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной для фтизиатрии научной задачи по разработке научно-обоснованных подходов по ведению больных туберкулезом, сочетанным с сахарным диабетом. По актуальности, научной новизне, объему исследования, значению для теоретической и практической фтизиатрии

представленная диссертация полностью соответствует пунктам 9, 10 Постановления Правительства Российской Федерации 24.09.2013 года №842 «О порядке присуждения ученых степеней» (редакция от 1 октября 2018 года №1168), а соискатель Бережная О.О. заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия.

Заведующий кафедрой туберкулеза  
федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Ростовский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
доктор медицинских наук, профессор,  
главный внештатный фтизиатр ЮФО Шовкун Людмила Анатольевна

Подпись Шовкун Л.А. заверяю

Ученый секретарь ученого совета ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,  
доктор медицинских наук, доцент Сапронова Н.Г.



Адрес: 344022, Российская Федерация, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, 29, тел. 8 (863) 2504200, 8(863)-263-44-07

Электронный адрес: [lshovkun@mail.ru](mailto:lshovkun@mail.ru), [okt@rostgmu.ru](mailto:okt@rostgmu.ru)