

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук Челноковой Ольги Германовны на диссертационное исследование Поляковой Анжелы Сергеевны «Эффективность лечения больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью МБТ и структурно-функциональными изменениями щитовидной железы», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия

### Актуальность темы

Рост числа больных с МЛУ и ШЛУ -туберкулезом является актуальной проблемой в мире и в России. Остро стоит проблема повышения эффективности лечения данной категории больных, так как, не смотря на все усилия, она остается крайне низкой, особенно по критерию закрытия полостей распада – не более 50-60% при МЛУ и не более 40% при ШЛУ туберкулезе. Актуальным является рассмотрение проблемы не только с точки зрения усиления лекарственного воздействия на возбудителя, но и лечение с учетом полиморбидности пациентов. Важную роль в сопротивляемости туберкулезу, на течение туберкулеза, оказывает состояние не только иммунной, но и тесно связанной с ней эндокринной системы. Препараты, применяемые для лечения лекарственно устойчивого туберкулеза, в том числе парааминосалициловая кислота, этионамид, фторхинолоны и другие, могут оказывать влияние на эндокринную систему, но данный вопрос остается не изученным. Представляет научно-практический интерес проблема лечения больных с исходными эндокринными нарушениями. Таким образом, диссертация А.С. Поляковой посвящена актуальной и важной современной проблеме фтизиатрии, а именно совершенствованию подходов к ведению больных туберкулёзом лёгких с МЛУ/ШЛУ МБТ со структурно-функциональными изменениями щитовидной железы путём изучения влияния этих изменений на течение заболевания и эффективность лечения.

## Научная новизна исследования

Научная новизна исследования не вызывает сомнений. В доступной литературе не встречается исследований, посвященных комплексной оценке структуры и функции щитовидной железы у больных с лекарственно устойчивым туберкулёзом лёгких и влияние патологических изменений на эффективность лечения больных туберкулёзом. Имеются немногочисленные публикации, где авторы сообщают о разной частоте выявления лекарственно-индуцированного гипотиреоза у больных туберкулёзом с МЛУ и ШЛУ МБТ. Работы, посвященные частоте развития и характеру побочных эффектов у больных туберкулёзом лёгких с наличием структурно-функциональных изменений щитовидной железы до начала противотуберкулезной терапии, не встречаются.

Автором впервые выявлены и изучены особенности клинико-рентгенологических и лабораторных проявлений туберкулёза лёгких у больных с МЛУ/ШЛУ МБТ со структурно-функциональными изменениями щитовидной железы. У больных туберкулезом легких с МЛУ/ШЛУ МБТ в сочетании со структурно-функциональными изменениями щитовидной железы достоверно чаще встречались клинико-лабораторные проявления интоксикационного синдрома по сравнению с пациентами без изменений в щитовидной железе, такие как усталость, потливость, потеря веса, нарушение психоэмоционального статуса, лейкоцитоз.

Впервые комплексно изучены частота и характер структурно-функциональных изменений щитовидной железы до начала противотуберкулёзной химиотерапии, а также их динамика в процессе комплексного лечения больных туберкулёзом лёгких с МЛУ/ШЛУ МБТ. Установлено, что структурно-функциональные изменения щитовидной железы у больных туберкулезом легких с МЛУ/ШЛУ МБТ наблюдались в 51,7% случаев. Среди них изменения по данным УЗИ выявлялись у 67,4%, по данным тиреосцинтиграфии – у 69,6% и по показателям гормонального статуса – у 30,4% больных. В процессе интенсивной фазы химиотерапии у больных туберкулезом легких с МЛУ/ШЛУ МБТ исходные изменения по данным УЗИ достоверно не менялись, а по данным

тиреосцинтиграфии – достоверно уменьшались (соответственно 69,6% и 36,5%;  $p < 0,01$ ). Установлено также, что интенсивная фаза химиотерапии у больных туберкулезом легких с множественной и/или широкой лекарственной устойчивостью с включением протионамида и ПАСК в схему противотуберкулезной химиотерапии у каждого четвертого пациента (24,0%) оказывала отрицательное влияние на гормональный статус щитовидной железы.

Впервые оценена эффективность комплексного лечения больных туберкулезом лёгких с МЛУ/ШЛУ МБТ со структурно-функциональными изменениями щитовидной железы. Установлено, что эффективность комплексного лечения больных туберкулезом легких с множественной и/или широкой лекарственной устойчивостью не зависела от наличия или отсутствия структурно-функциональных изменений щитовидной железы, ни по прекращению бактериовыделения методом посева на жидкие питательные среды (88,9% и 93,8%,  $p > 0,05$ ), ни по показателю закрытия полостей распада (20,5% и 37,5%,  $p > 0,05$ ).

Впервые изучены характер и частота побочных реакций на противотуберкулёзные препараты в процессе комплексного лечения больных туберкулезом лёгких с МЛУ/ШЛУ МБТ со структурно-функциональными изменениями щитовидной железы. Выявлено, что побочные аллергические реакции на противотуберкулезные препараты достоверно чаще встречаются у больных туберкулезом легких с МЛУ/ШЛУ МБТ и структурно-функциональными изменениями щитовидной железы по сравнению с пациентами без изменений в щитовидной железе (47,8% и 20,9%;  $p < 0,01$ ).

### **Достоверность исследования**

Диссертация А.С. Поляковой выполнена на репрезентативном клиническом материале, включающем данные о 89 больных туберкулезом легких с МЛУ и ШЛУ МБТ. Больные были разделены на 2 группы, в зависимости от наличия или отсутствия структурно-функциональных изменений щитовидной железы: 1 группа 46 больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ/ШЛУ МБТ со структурно-функциональными изменениями щитовидной железы. 2 группа 43 больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ/ШЛУ МБТ без

структурно-функциональных изменений щитовидной железы. Используются общеклинические и лабораторные методы исследования, изложенные в действующих нормативных документах. Дополнительно с учётом поставленных задач проводилось комплексное обследование структуры и функции щитовидной железы на момент поступления и через 6 месяцев противотуберкулёзной химиотерапии, которое в себя включало ультразвуковое исследование, однофотонную эмиссионную компьютерную томографию с использованием радиофармпрепарата  $^{99m}\text{Tc}$  и исследование уровня гормонов определение базальных уровней тиреотропного гормона, свободного Т4, антител к тиреопероксидазе. Применялись общеизвестные методики исследования. Полученные данные подвергнуты статистической обработке с достоверностью, достаточной для биомедицинских исследований. Все основные данные представлены в 50 таблицах. Результаты работы подтверждены 4 клиническими примерами, подтверждающими достоверность.

На основании вышеизложенного можно сделать заключение о достоверности диссертационного исследования А.С. Поляковой.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций сформулированных в диссертации**

Диссертация А.С. Поляковой имеет классическую структуру, научный стиль изложения материала. В соответствии с поставленной целью сформулированы задачи исследования, выполнено само исследование, результаты которого представлены в 3 главах, сделаны логичные выводы, сформулированы практические рекомендации. Выводы сделаны на основании логического обосуждения результатов, полученных на репрезентативном клиническом материале – 89 больных туберкулезом легких с МЛУ и ШЛУ МБТ. Все полученные данные систематизированы и представлены в виде таблиц и рисунков. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью компьютерных программ с оценкой достоверности, достаточной для биомедицинских исследований. Выносимые на защиту положения корректны, убедительны и являются

логичным следствием научной работы. Полученные автором выводы и сформулированные клинические рекомендации достаточно обоснованы и соответствуют поставленным задачам.

Таким образом, научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации А.С. Поляковой достаточно обоснованы.

Личный вклад автора в разработку дизайна исследования, сбор и обработку материала, обследовании и лечении больных, личное написание диссертации и автореферата не вызывает сомнений.

Результаты работы доложены на 5 международных и национальных конгрессах и конференциях.

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

В диссертационном исследовании А.С. Поляковой изучена и показана значимость структурно-функциональных изменений для течения туберкулеза легких с МЛУ/ШЛУ туберкулезом, что определяет необходимость учитывать данные результаты в практике и продолжить исследования эндокринных нарушений у больных туберкулезом как фона, для развития и течения заболевания в особых условиях, так и во взаимосвязи с лечением.

Автором разработаны научно-обоснованные практические рекомендации и алгоритм по ведению больных туберкулёзом лёгких с МЛУ/ ШЛУ МБТ со структурно-функциональными изменениями щитовидной железы. Результаты деятельности внедрены в практическую деятельность ФГБНУ «ЦНИИТ».

Практически важным является разработанный автором алгоритм ведения больных туберкулезом легких с МЛУ/ШЛУ МБТ со структурно-функциональными изменениями щитовидной железы.

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.16 – фтизиатрия, области медицинской науки о туберкулёзе как инфекционном заболевании человека. Результаты проведенного исследования

соответствуют области исследования специальности паспорта научных специальностей ВАК (медицинские науки) в пунктах 1,2,3.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертация имеет классическую структуру и состоит из введения, обзора литературы, характеристики больных и методов исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Материал изложен на 161 странице машинописного текста. Диссертация иллюстрирована 26 рисунками, 50 таблицами, 4 клиническими примерами и 1 приложением.

**Во введении** указана актуальность темы, приведены сведения позволяющие определить цель исследования, сформулированы задачи исследования, необходимые для ее достижения. Введение содержит положения, выносимые на защиту, в нем указаны научная новизна и практическая значимость диссертационной работы.

**Литературный обзор** (Глава 1) написан последовательно с использованием 134 источников (71 на русском языке и 63 на иностранных языках). В литературном обзоре представлены данные по эпидемиологии лекарственно устойчивого туберкулеза, информация о механизме действия структурно-функциональных изменений щитовидной железы на системы органов, а также на течение туберкулеза легких и противотуберкулезных препаратах, влияющих на функцию щитовидной железы.

**Во второй главе** дана характеристика групп больных. Проведен анализ возрастно-половой структуры, клинических форм туберкулеза и спектра лекарственной устойчивости. Подробно описаны методы обследования больных.

**Третья глава** посвящена оценке клинических особенностей туберкулезного процесса у больных туберкулезом легких с МЛУ/ШЛУ МБТ со структурно-функциональными изменениями щитовидной железы. В главе проведен анализ данных клинического, рентгенологического, лабораторного и микробиологического обследования больных. При сравнении данных основной и кон-

трольной групп показаны особенность и отличие клинико-лабораторных проявлений интоксикационного синдрома у больных со структурно-функциональными изменениями щитовидной железы.

**Четвертая глава** посвящена исследованию динамики структурно-функциональных изменений щитовидной железы в процессе комплексного лечения больных туберкулезом легких с МЛУ/ШЛУ МБТ. Показано, что наиболее часто изменения щитовидной железы наблюдаются при проведении тиреосцинтиграфии, изменения на УЗИ щитовидной железы выявляются у более чем половины больных туберкулезом легких, а у 1/3 больных наблюдаются изменения гормонального статуса. При том, при включении в схему противотуберкулезной химиотерапии тиреотоксичных препаратов, таких как протионамид и ПАСК, в процессе лечения больных без исходных изменений щитовидной железы, к 6 месяцу лечения наблюдается нарушение гормонального статуса в виде повышения уровней Т4 и ТТГ.

В пятой главе содержатся результаты оценки динамики туберкулеза легких в процессе противотуберкулезной химиотерапии у больных с МЛУ/ШЛУ туберкулезом со структурно-функциональными изменениями щитовидной железы. Результатом главы стало, что у больных туберкулезом лёгких с МЛУ/ШЛУ МБТ со структурно-функциональными нарушениями щитовидной железы после 6 месяцев лечения реже происходит купирование проявлений интоксикационного синдрома. При этом эффективность комплексного лечения больных туберкулезом лёгких с МЛУ/ШЛУ МБТ со структурно-функциональными изменениями щитовидной железы по показателям прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада достоверно не отличается от эффективности лечения больных без структурно-функциональных изменений щитовидной железы. Кроме того, у больных туберкулезом лёгких с МЛУ/ШЛУ МБТ со структурно-функциональными изменениями щитовидной железы чаще наблюдаются аллергические побочные реакции на противотуберкулёзные препараты.

Диссертация содержит четыре клинических примера, демонстрирующих характер изменений щитовидной железы у больных туберкулезом легких с МЛУ/ШЛУ МБТ, а также течение туберкулеза легких при наличии структурно-функциональных изменений щитовидной железы, частоту развития побочных реакций, а также характер действия препаратов протинамид и ПАСК на функцию щитовидной железы.

В заключении приведены наиболее важные результаты диссертационного исследования. Выводы и практические рекомендации убедительны, являются логическим следствием работы и соответствуют поставленным задачам.

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, 4 из них в журналах, рецензируемых ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

Автореферат имеет классическую структуру и оформление, дает представление об основных этапах и результатах работы.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе А.С. Поляковой нет.

### **Заключение**

Диссертация Поляковой Анжелы Сергеевны на тему «Эффективность лечения больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью МБТ и структурно-функциональными изменениями щитовидной железы» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия, является законченным научно-квалификационным трудом, в котором содержится решение важной и актуальной научной задачи совершенствования подходов к ведению больных туберкулезом лёгких с МЛУ/ШЛУ МБТ со структурно-функциональными изменениями щитовидной железы путём изучения влияния этих изменений на течение и эффективность лечения пациентов, что полностью соответствует требованиям п.9,10 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление правительства РФ от 24.09.2013 г. №842) в редакции Постановления правительства РФ от 21.04.2016 г. №335, предъявляемым ВАК к диссертациям на



соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Полякова Анжела Сергеевна 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

 Челнокова О.Г.

Почтовый адрес: 150000. г. Ярославль, Революционная 5.  
Тел. (4852)484138.  
E-mail chelnokova@bk.ru

Подпись заведующей кафедрой фтизиатрии,  
доктора медицинских наук, доцента  
Ольги Германовны Челноковой заверяю

Ученый Секретарь Ученого Совета  
ФГБОУ ВО «Ярославский государственный  
медицинский университет» Министерства  
Здравоохранения Российской Федерации,  
кандидат медицинских наук



Потапов М.П.

Почтовый адрес: 150000. г. Ярославль, Революционная 5.  
Тел. (4852) 30-56-41  
E-mail rector@ysmu.ru

17.11.2020