

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента, доктора медицинских наук**

**Ивановой Дианы Александровны 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 диссертации**

За последнее десятилетие на фоне снижения заболеваемости и смертности отмечается рост количества больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ и ШЛУ) возбудителя. В то же время, растет бремя разнообразной коморбидной патологии; у больных туберкулезом чаще встречаются сопутствующие заболевания, в том числе те, которые значительно влияют на течение туберкулезного процесса, формирование режима лечения, его эффективность и прогноз. Среди этих заболеваний особое место занимает патология эндокринной системы – ключевой для обеспечения гомеостаза в условиях инфекционного процесса и длительного медикаментозного лечения, в тесной связи с иммунной и нервной системами. Щитовидная железа играет важную роль в системе эндокринной регуляции, определяет баланс белково-энергетического обмена, интенсивность репаративных процессов, функционирование нервной и сердечно-сосудистой систем, являясь при этом весьма уязвимой в условиях иммунной дисфункции, интоксикации и длительного воздействия тиреотропных лекарственных препаратов, применяемых при лечении туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя. Роль патологии щитовидной железы как фактора, влияющего на течение и результаты лечения туберкулеза, изучена недостаточно. Не ясными

остаются риски ухудшения имеющейся тиреоидной дисфункции на фоне комплексного лечения, не разработаны стратегии ведения пациентов с заболеваниями щитовидной железы (особенности формирования режима лечения, мониторинга показателей, терапии сопровождения).

В связи с этим актуальность диссертационного исследования А.С. Поляковой не вызывает сомнений. Цель работы – совершенствование подходов к ведению больных туберкулезом лёгких с МЛУ/ШЛУ МБТ, имеющих структурно-функциональные изменения щитовидной железы, на основе изучения влияния этих изменений на течение и эффективность лечения этих пациентов. Для достижения этой цели автором сформулировано шесть задач, соответствующих основным разделам диссертационного исследования.

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

Для достижения поставленной цели автор сформулировала четыре положения, выносимых на защиту. Все положения полно раскрыты в главах собственных исследований автора.

Обоснованность и достоверность научных положений обеспечена четкой формулировкой цели и задач, выбором оптимального дизайна (когортное проспективное исследование), использованием комплекса современных методов исследования, достаточного объема выборки (89 больных туберкулезом легких с МЛУ и ШЛУ МБТ, находившихся на лечении в ФГБНУ ЦНИИТ с 2016 по 2019 гг.). Все полученные данные систематизированы и представлены в виде таблиц и рисунков, использованы современные методы статистической обработки. Все это позволило автору получить статистически и клинически значимые результаты; основным из них стало доказательство влияния патологии щитовидной железы на течение и эффективность лечения больных туберкулезом легких с МЛУ/ШЛУ МБТ.

Выносимые на защиту положения корректны, убедительны, аргументированы фактами, полученными в ходе исследования. Полученные



автором выводы обоснованы и соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации являются результатом анализа клинического материала и имеют важное клиническое значение для совершенствования подходов к ведению больных туберкулёзом лёгких с МЛУ/ШЛУ МБТ со структурно-функциональными изменениями щитовидной железы.

**Научная новизна исследования** является многокомпонентной и не вызывает сомнений. Автором впервые изучены особенности туберкулёза лёгких с МЛУ/ШЛУ МБТ у больных со структурно-функциональными изменениями щитовидной железы. С другой стороны, впервые комплексно изучены частота и характер структурно-функциональных изменений щитовидной железы до начала противотуберкулёзной химиотерапии, а также их динамика в процессе лечения больных туберкулёзом лёгких с МЛУ/ШЛУ МБТ. Впервые оценена эффективность комплексного лечения больных туберкулёзом лёгких с МЛУ/ШЛУ МБТ с сопутствующей патологией щитовидной железы. Проанализированы характер и частота нежелательных реакций на противотуберкулёзные препараты в процессе комплексного лечения больных туберкулёзом лёгких с МЛУ/ШЛУ МБТ и структурно-функциональными изменениями щитовидной железы.

**Значимость для медицинской науки и практики полученных автором результатов** определяется высокой частотой структурно-функциональных изменений щитовидной железы у больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя, которая по данным автора достигает 50%. По результатам работы, получено описание частоты и характера структурно-функциональной патологии щитовидной железы у больных туберкулёзом лёгких с МЛУ/ШЛУ МБТ, проведен всесторонний анализ взаимовлияния туберкулезного процесса и тиреоидной патологии, включая особенности клинических проявлений, течения и ответа на лечение. Среди неспецифических проявлений туберкулезного процесса выделены симптомы, позволяющие вовремя заподозрить патологию щитовидной железы как до начала лечения, так и в его процессе; определен оптимальный объем

обследования для выявления данной патологии. Получены данные о влиянии протионамида и парааминосалициловой кислоты (ПАСК) на функцию щитовидной железы в зависимости от ее исходного состояния; определены особенности спектра побочных реакций при этиотропном лечении больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ МБТ и заболеванием щитовидной железы. Важным результатом является установленный факт положительной динамики структурно-функционального состояния железы при ее исходной патологии на фоне успешного лечения туберкулеза. С учетом полученных данных автором разработаны практические рекомендации и алгоритм по ведению больных туберкулёзом лёгких с МЛУ/ШЛУ МБТ, имеющих структурно-функциональные изменения щитовидной железы. Результаты работы внедрены в практическую деятельность ФГБНУ «ЦНИИТ».

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертация имеет традиционную структуру, изложена на 161 странице машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Последний включает 134 источника, в том числе 71 отечественный и 63 иностранных. Иллюстративный материал представлен 26 рисунками, 50 таблицами, четырьмя клиническими примерами и одним приложением.

**Во Введении** обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиту; представлены научная новизна и практическая значимость диссертационной работы, а также сведения, касающиеся апробации работы и внедрения ее результатов.

**В первой главе** представлен подробный и хорошо структурированный обзор отечественных и зарубежных публикаций, посвященных особенностям и значению патологии щитовидной железы как коморбидного состояния при туберкулезе легких. Дана общая оценка распространенности и эффективности лечения туберкулеза с МЛУ/ШЛУ возбудителя, подробно рассмотрены результаты последних отечественных



исследований по этой проблеме. Проведен глубокий анализ влияния функционального состояния щитовидной железы на течение и исходы туберкулезного процесса, согласно существующим литературным данным. Следует отметить, что кроме современных источников, автор анализировал работы середины и конца прошлого века, сохраняющие свое значение в отношении рассматриваемой проблемы. В обзоре представлен также современный уровень знаний о частоте и характере лекарственно-индуцированной дисфункции щитовидной железы на фоне противотуберкулезной химиотерапии. Анализ литературы свидетельствует о наличии многих противоречий по результатам разных исследований, недостаточной степени разработанности и актуальности выбранной темы исследования.

**Во второй главе** представлена характеристика материалов и методов исследования. Дана подробная характеристика больных, включенных в исследование, с анализом демографических данных, клинических форм туберкулеза и спектра лекарственной устойчивости, представлены критерии отбора. Подробно описаны методы обследования больных; следует отметить высокий методический уровень комплексного обследования щитовидной железы, соответствующий современным стандартам и включающий, кроме общепринятой лабораторной оценки гормонального статуса, титра тиреотропных антител и результатов ультразвукового исследования, проведение однофотонной эмиссионной томографии железы. Представлены четкие критерии нозологической диагностики при оценке результатов исследования структуры и функции щитовидной железы. Указаны методы статистической обработки данных.

**Третья глава** посвящена оценке клинических особенностей туберкулезного процесса у больных туберкулезом легких с МЛУ/ШЛУ МБТ и структурно-функциональными изменениями щитовидной железы. Проведен сравнительный анализ данных клинического, рентгенологического, лабораторного и микробиологического обследования больных в двух группах

исследования; установлена сопоставимость этих групп по большинству указанных признаков. Выявлены отличия клинико-лабораторных проявлений интоксикационного синдрома у больных с 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 тиреосцинтиграфия является наиболее чувствительным методом в оценке динамики структурно-функциональных изменений железы в процессе химиотерапии; меньшей чувствительностью обладают ультразвуковое исследование (оценивающее структурные изменения) и анализ крови на тиреоидные гормоны. Обнаружено, что у значительной части больных туберкулезом с имеющимися нарушениями структуры и функции железы, возможна «спонтанная» коррекция этих нарушений на фоне успешной химиотерапии. Детально проанализирован характер изменений структуры и функции железы в исследуемых группах в зависимости от применения ПАСК и протионамида в составе режимов противотуберкулезной химиотерапии; показано, что эти препараты не оказывают значимого отрицательного влияния при наличии патологии щитовидной железы, в то время как их применение у пациентов без исходных нарушений сопровождается развитием субклинического гипотиреоза у 24% пациентов.

**В пятой главе** представлен сравнительный анализ эффективности противотуберкулезной химиотерапии в зависимости от наличия структурно-функциональных изменений щитовидной железы. Выявлено, что у больных туберкулёзом лёгких с МЛУ/ШЛУ МБТ и сопутствующей патологией щитовидной железы отмечается замедленный и неполный регресс интоксикационного синдрома; при этом эффективность лечения по показателям прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада достоверно не отличается от эффективности лечения больных без структурно-функциональных изменений щитовидной железы. Кроме того, в главе проанализированы особенности спектра нежелательных побочных



реакций на противотуберкулезные препараты в группах пациентов с наличием и отсутствием структурно-функциональных изменений щитовидной железы, выявлены статистически значимые различия по частоте аллергических реакций.

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

В заключении кратко отражены все разделы диссертационного исследования. Разработанный автором алгоритм представлен в приложении. Выводы и практические рекомендации убедительны, являются логическим следствием полученных научных данных и соответствуют поставленным задачам.

Автореферат диссертационной работы соответствует всем требованиям к его оформлению, а также содержанию и выводам диссертации.

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, включая 4 в журналах, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертаций. Две работы опубликованы в журналах, входящих в международную реферативную базу Scopus. Материалы исследования обсуждались на ряде научных форумов, в том числе международных.

#### **Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты диссертационного исследования А.С. Поляковой имеют важное прикладное и теоретическое значение. Автором показано, что патология щитовидной железы имеет важное клиническое значение и должна

учитываться при лечении больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя, особенно в случае замедленной регрессии туберкулезного процесса, при оценке рисков нежелательных побочных реакций. Есть пожелание автору о подготовке методических рекомендаций по комплексному ведению больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя и патологией щитовидной железы, с развернутым описанием алгоритма, представленного в работе.

Учитывая высокую практическую значимость данного исследования, полагаю целесообразным задать диссертанту три вопроса:

- Оценивали ли Вы влияние длительности приема ПАСК и протионамида на риск развития гипотиреоза у пациентов?

- Как часто, с Вашей точки зрения, необходимо контролировать уровень тироксина и тиреотропного гормона в процессе химиотерапии пациентов с патологией щитовидной железы и без таковой, при назначении данных препаратов?

- С чем, на Ваш взгляд, связан повышенный риск развития аллергических реакций у пациентов с патологией щитовидной железы?

Заданные вопросы не умаляют несомненных достоинств проведенного исследования. Принципиальных замечаний по диссертации и автореферату 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 научной задачи совершенствования подходов к ведению больных туберкулёзом лёгких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза и наличием структурно-функциональных изменений щитовидной железы путём изучения



влияния этих изменений на течение и эффективность лечения пациентов, что полностью соответствует требованиям п.9 “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 степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия.

**Официальный оппонент,**

ученый секретарь

Государственного бюджетного учреждения

здравоохранения города Москвы

«Московский городской научно-практический

центр борьбы с туберкулезом Департамента

здравоохранения города Москвы»

доктор медицинских наук



Иванова Диана Александровна

«18» ноября 2020 г.

Почтовый адрес: 107014, Российская Федерация, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10, телефон: раб. +7 499 269 14 10, моб. +7 926 3739477

Электронный адрес: d-ivanova@list.ru

Наименование организации: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ»)

Подпись д.м.н. Д.А. Ивановой заверяю

Заместитель директора по кадрам

ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ»



Г.Д. Зайцева