

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
«Санкт-Петербургский
государственный университет»

Микушев С. В.

« 15 » мая 2019г

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Санкт-Петербургский государственный университет» на диссертационную работу Бережной Ольги Олеговны «Клинические проявления и эффективность лечения туберкулеза легких у больных сахарным диабетом во взаимосвязи с выраженностью системного воспалительного ответа», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия

Актуальность темы диссертационного исследования. Туберкулез продолжает оставаться важной социальной проблемой. По данным ВОЗ, ежегодно регистрируются новые случаи заболевания, в том числе с лекарственной устойчивостью возбудителя. В условиях роста коморбидности сочетание туберкулеза и сахарного диабета является наиболее сложной и актуальной проблемой современной фтизиатрии. С 2010 года ВОЗ уделяет большое внимание двунаправленному скринингу выявления туберкулеза и сахарного диабета, а также вопросам повышения эффективности терапии больных туберкулезом в случае коморбидности. По данным статистики в 2017 году в мире насчитывалось около 790 000 больных туберкулезом в сочетании с сахарным диабетом.

Течение и исход туберкулезного процесса во многом зависят от реактивности организма больного, которая представляет собой комплекс взаимосвязанных реакций, возникающих при воздействии любого повреждающего фактора и направленных на устранение возникшего

повреждения и сохранение гомеостаза. Комплексное изучение особенностей показателей реактантов острой фазы и нутритивного статуса как важных компонентов, формирующих особенности реактивности организма у больных туберкулезом легких в сочетании с сахарным диабетом, является актуальной задачей современной фтизиатрии. Несмотря на наличие в литературе определенного объема информации, касающейся изучения системного воспалительного ответа при туберкулезе, а также особенностей его нарушения, связанных непосредственно с сахарным диабетом, комплексная оценка реактантов острой фазы и показателей нутритивного статуса, а также анализ взаимосвязи этих особенностей с клиническим течением у коморбидных пациентов до настоящего момента не проводились. Таким образом, тема диссертационного исследования О.О. Бережной представляет собой актуальное и своевременное исследование, имеющее научное и практическое значение, целью которого явилась разработка научно-обоснованных подходов к ведению больных туберкулезом, сочетанным с сахарным диабетом, путем изучения взаимосвязи течения туберкулезного процесса и проявлений системного воспалительного ответа, что является актуальной в теоретическом и практическом отношении задачей.

Автором было сформулировано пять задач, которые соответствуют поставленной цели и позволяют решить проблему повышения эффективности ведения и лечения больных с сочетанием туберкулеза и сахарного диабета.

Степень разработанности темы исследования. Системный воспалительный ответ ранее изучался у больных туберкулезом лёгких, однако нет достаточных сведений о данных нарушениях на фоне сахарного диабета. Ассоциированный с глубокими метаболическими нарушениями сахарный диабет считается состоянием, влияющим на системный воспалительный ответ и нутритивный статус. Понимание механизмов проявлений данных нарушений позволит разработать алгоритм индивидуализированного ведения больных данной группы, что улучшит эффективность их лечения.

Связь выполненной работы с планами соответствующих отраслей наук. Работа Бережной О.О. 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 и рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Оценка новизны, достоверность и ценность полученных автором результатов. Диссертационное исследование О.О. Бережной обладает несомненной научной новизной и расширяет теоретические знания о нарушениях системного воспалительного ответа у больных туберкулезом в сочетании с сахарным диабетом. В исследовании впервые изучены проявления системного воспалительного ответа по показателям С-реактивного белка, сывороточного амилоидного белка А, α_1 -антитрипсина, гаптоглобина и фибриногена у больных туберкулезом, сочетанным с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа. Полученные результаты сопоставлены с таковыми у больных туберкулезом без сахарного диабета. Впервые автором исследования проведена комплексная оценка выраженности нутритивной недостаточности у больных туберкулезом легких, сочетанным с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа, по таким показателям, как индекс массы тела, транстретин, альбумин и общий белок. Также впервые произведена оценка динамики вышеуказанных показателей в зависимости от эффективности лечения в группах с сопутствующей патологией и без нее, а также разработаны подходы индивидуализированного ведения больных туберкулезом легких, сочетанным с сахарным диабетом, при разных проявлениях системного воспалительного ответа и нутритивной недостаточности.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций. Достоверность полученных результатов подтверждается объемом клинико-лабораторных исследований 341 больного и использованием методов диагностики и лечения, соответствующих поставленным задачам. В работе использованы современные методы статистического анализа, также соответствующие поставленным задачам. Пациенты были отобраны для участия в исследовании по строгим критериям включения/исключения, производилась детальная и комплексная оценка данных, что свидетельствует о надежности полученных результатов.

Это позволяет заключить, что научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, научно обоснованы.

Значимость результатов исследования для медицинской науки и клинической практики. Результаты диссертационной работы имеют несомненную теоретическую и практическую значимость. Теоретическая значимость состоит в изучении характера системного воспалительного ответа и особенностей нутритивной недостаточности у больных туберкулезом легких в сочетании с сахарным диабетом. Было установлено, что у данной категории больных рост ранних компонентов системного воспалительного ответа выражен слабее, чем у больных без сахарного диабета, что свидетельствовало о неполной мобилизации защитных сил организма. При оценке нутритивного статуса у больных без сахарного диабета утяжелению специфического процесса сопутствовали все признаки нутритивной недостаточности (снижение индекса массы тела, альбумина и транстиретина при нормальных значениях общего белка). У больных с сопутствующим сахарным диабетом снижались показатели общего белка и транстиретина, индекс массы тела и альбумин либо оставались в пределах нормы (при сахарном диабете 1-го типа), либо повышались (при сахарном диабете 2-го типа). Практическая значимость заключается в получении следующих данных: у больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом наиболее информативными маркерами системного воспалительного ответа являются уровни сывороточного амилоидного белка А и α_1 -антитрипсина. Единственным чувствительным маркером нутритивной недостаточности у больных данной категории является уровень транстиретина. При комплексном лечении больных туберкулезом легких, сочетанным с сахарным диабетом, рекомендуется применять научно-обоснованный подход индивидуализированного ведения больных с учетом разных проявлений системного воспалительного ответа и нутритивной недостаточности.

Вышеизложенное позволяет заключить, что резюмирующие положения работы полностью обоснованы и достоверность результатов не вызывает сомнения. Основные положения диссертации представлены на научно-практических форумах различного уровня.

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.16 – фтизиатрия (медицинские науки) и области исследования: пунктам 1, 2, 3.

Личный вклад автора. Автором изучены научные публикации по теме исследования, проведен сбор материала, выполнен сравнительный анализ, обобщены полученные данные и научно обоснованы выводы, которые отражены в диссертации и автореферате.

Общая характеристика работы, ее содержание и завершенность. Работа изложена на 189 страницах машинописного текста, имеет стандартную структуру и включает введение, обзор литературы, главу материалов и методов исследования, 3 главы результатов собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, а также библиографический указатель, включающий 174 источника, из которых 97 иностранных. Диссертация иллюстрирована 7 рисунками и документирована 66 таблицами.

В обзоре литературы «Особенности туберкулеза легких, сочетанного с сахарным диабетом, во взаимосвязи с системным воспалительным ответом организма» автором проведен анализ современных исследований по данной теме, что позволило обосновать актуальность работы.

В главе «**Материалы и методы**» автор подробно излагает методологию исследования, дает описание использованных для решения поставленных задач первичных материалов. Представлен дизайн проведенного ретроспективно-проспективного исследования и характеристика пациентов с описанием длительности течения заболевания, структуры клинических форм туберкулеза, наличия бактериовыделения, спектра лекарственной чувствительности микобактерий и степени выраженности интоксикационного синдрома. Подробно описаны применяемые в исследовании методы, в том числе для проведения статистического анализа.

В **третьей главе** собственных исследований автором проведен глубокий анализ особенностей течения туберкулеза у больных на фоне сахарного диабета и без него, где доказано, что длительность течения СД коррелирует с тяжестью туберкулезного процесса. При этом компенсированный сахарный диабет 2 типа регистрировался при поступлении значительно чаще, чем компенсированный СД 1 типа, а

обратная зависимость была получена при регистрации частоты декомпенсированного сахарного диабета.

В четвертой главе диссертационного исследования представлен анализ выраженности системного воспаления (СВО) и взаимосвязь определенных изменений с нарушением нутритивного статуса. В данной части исследования доказано, что у больных туберкулезом легких с сопутствующим СД выраженность СВО ниже, чем у пациентов без данной сопутствующей патологии, а нутритивный статус находится под конкурентным влиянием выраженности СВО, нарушений углеводного обмена и инсулинотерапии, обладающей анаболическим влиянием на процессы углеводного, жирового и белкового обмена.

В пятой главе проведен анализ эффективности лечения и динамики метаболических сдвигов системного воспалительного ответа и нутритивного статуса в группах сравнения. В ходе проведенного исследования было доказано, что динамика маркеров СВО в процессе лечения была прямо связана с его эффективностью. Нормализация большинства маркеров СВО в ходе эффективного лечения у пациентов с СД2 была более медленной. При этом нутритивный статус у пациентов с СД1 исходно был снижен и лишь частично улучшался в ходе эффективного лечения. У больных с СД2 ИМТ исходно превышал норму, но низкие значения ТТР свидетельствовали о белковой недостаточности, которая частично нивелировалась в ходе эффективного лечения. Полученные данные позволили разработать научно-обоснованные индивидуализированные подходы к ведению больных туберкулезом легких, сочетанным с сахарным диабетом.

В заключении отражены все разделы научного исследования. Автор обобщает полученные данные и делает соответствующие выводы, которые позволили сформулировать практические рекомендации.

Автореферат работы соответствует содержанию диссертации.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации. На основании полученных результатов предложены следующие рекомендации по внедрению результатов работы: для оценки выраженности системного воспалительного ответа у больных туберкулезом

с сопутствующим сахарным диабетом рекомендуется использовать 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 транстретина 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. 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. 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 вероятное нарушение 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. При снижении уровня самого чувствительного из исследованных в данной работе маркера нутритивной недостаточности – транстретина менее 18 мг/дл рекомендуется назначить специализированное энтеральное питание для больных сахарным диабетом.

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

Принципиальных замечаний к диссертационной работе О.О. Бережной нет.

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,

