

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Шовкун Людмилы Анатольевны на диссертацию Лощаковой Анны Игоревны «Вегетативная дисфункция, гомеостаз и исход туберкулеза у больных туберкулезом легких и при сочетании его с ВИЧ-инфекцией», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26 Фтизиатрия

Актуальность избранной темы

Туберкулез сегодня по-прежнему занимает лидирующее место в мире по смертности среди всех инфекционных заболеваний ежегодно унося жизни миллионов людей. Пандемийный период по новой коронавирусной инфекции показал, что туберкулез не только не опустил голову, но и показывает свое лицо с новой стороны. Сегодня мы уже видим наметившуюся тенденцию по увеличению новых случаев туберкулеза в общемировой и российской практике. Предпринимаемые попытки повысить эффективность лечения больных туберкулезом назначением новых противотуберкулезных препаратов остаются на невысоком уровне в условиях все большей приспособляемости возбудителя туберкулеза к этим препаратам и нарастанием новых случаев заболевания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Сочетание туберкулеза с такой социально значимой инфекцией как ВИЧ, утяжеляет его течение в разы. Все это указывает нам на необходимость применения не только средств этиотропной терапии, направленных на возбудителя болезни, но и требуется проведение исследований, связанных с механизмами специфического воспаления и организмом больного. Это требует новых фундаментальных данных о гомеостазе при туберкулезной инфекции, о его регуляторных механизмах, как центрального так и периферического уровней для адекватного патогенетической коррекции выявленных нарушений. Своевременная диагностика работы регуляторных систем, среди которых

важное место принадлежит вегетативной нервной системе, позволит найти системный подход к организации персонализированного лечения туберкулеза и стать важным индикатором возможных нарушений гомеостатического равновесия организма.

Данные аспекты определяют высокую актуальность диссертационной работы Лощаковой Анны Игоревны, посвященной совершенствованию диагностики вегетативной дисфункции и состояния гомеостаза у пациентов с туберкулезом органов дыхания и в сочетании с ВИЧ-инфекцией.

Диссертация выполнена на базе Федерального государственного бюджетного учреждения СПб ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 14» Невского района г. Санкт-Петербурга, СПб ГБУЗ «Городская туберкулезная больница № 2»

Изложение материала традиционное, представленное введением, обзором литературы, описанием материалов и методов, главами собственного исследования, заключением, выводами и практическими рекомендациями.

Целью работы явилось совершенствование диагностики функциональных нарушений вегетативной нервной системы, установление их взаимосвязи с состоянием гомеостаза и влияние на формирование остаточных изменений у больных туберкулезом легких и ВИЧ-инфекцией в процессе лечения.

Для достижения цели были сформулированы 5 задач, определяющих последовательность, объем и комплексность исследования. Положения, выносимые на защиту, отражают доказательную базу полученных результатов и соответствуют специальности 3.1.26 Фтизиатрия. Методологический подход к исследованию подтверждается обоснованностью, объективностью и достоверностью полученных результатов с применением современных статистических методов.

Автором сформулировано 4 положения, выносимых на защиту. Следует отметить системный подход и всестороннюю разработку проблемы. Научные положения сформулированы четко, обоснованы и полностью

раскрыты, подтверждают научно-практическую значимость исследования. Выводы диссертации соответствуют поставленным задачам, отражают полученные результаты. Практические рекомендации точные и конкретные, вытекают из результатов исследования.

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

Все положения, выносимые на защиту, соответствуют специальности 3.1.26. Фтизиатрия. Работа Лощаковой Анны Игоревны базируется на системном и комплексном подходе к изучению проблемы и решению поставленных задач с использованием фундаментальных методологических принципов. Комплексный подход подтверждается объективностью и обоснованностью научных положений и рекомендации, достоверностью результатов диссертационной работы. Для обоснования полученных результатов, выводов и рекомендаций автором были использованы современные методы статистического анализа с использованием пакета современных компьютерных программ, что соответствует критериям доказательной медицины.

Диссертация выполнена на достаточном по объему материале. Степень достоверности полученных результатов определяется обследованием 337 человек (70 – здоровые лица КГ, 267 – больные туберкулезом легких, а также туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией). Дизайн работы хорошо спланирован.

На защиту автор выносит 6 основных выводов и 6 практических рекомендаций. Все они сопоставимы с данными литературы и логично вытекают из проведенных автором исследований. Выводы сделаны на статистически достоверных данных, получивших также обоснование со стороны современных знаний в области фтизиатрии. Они неоднократно доложены и обсуждены на различных профильных научных симпозиумах и конференциях, а также были представлены в 16 научных статьях, опубликованных автором, в том числе 6 – в журналах и изданиях, входящих в Перечень, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и образования

Российской Федерации для публикации материалов диссертаций на соискание ученых степеней кандидатов/докторов наук. Практические рекомендации полностью отражают результаты выполненной диссертационной работы.

Таким образом степень обоснованности научных положений, выносимых на защиту, сформулированных выводов и рекомендаций высокая и позволяет рекомендовать их к клиническому использованию.

Научная новизна положений, выводов и рекомендаций, достоверность полученных результатов

Научная новизна диссертационного исследования не вызывает сомнения. Автором получены данные комплексной оценки функционального состояния вегетативной нервной системы с применением функциональных и инструментальных методов диагностики у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией.

Впервые установлена взаимосвязь между основными показателями функционального состояния вегетативной нервной системы с типами адаптационных реакций, степенями нарушения гомеостаза и типами реактивности организма у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией.

Впервые определено, что у больных туберкулезом, а также при сочетании с ВИЧ-инфекцией, вегетативная дисфункция не подвергается обратному развитию на фоне противотуберкулезной и антиретровирусной терапии.

Впервые доказана взаимосвязь между восстановлением вегетативной дисфункции и состоянием гомеостаза больных туберкулезом с помощью адаптогена МНН Диоксометилтетрагидропиримидина и снижением формирования больших остаточных туберкулезных изменений в легких.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, достигнута путем применения современной методологии исследования и статистической обработкой полученных данных с использованием пакета современных компьютерных программ, что соответствует критериям доказательной медицины. Для

проверки данных на нормальность распределения применялся критерий Колмогорова-Смирнова, а также оценивались параметры асимметрии и эксцесса. Выявление различий в средних значениях в группах определялось применением t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Изучение изменений в группах до и после проведения терапии осуществлялось с помощью t-критерия для зависимых выборок. Анализ номинальных данных проводился таблицами сопряженности и критерием Хи-квадрат. Расчёты проводились в программе SPSS Statistics v. 23.

Достоверность полученных результатов подтверждается большим объемом материала и числом наблюдений, наличием сопоставимых выборок. Объём обследования пациентов с использованием клинических, лабораторных и инструментальных методов логичен и достаточен для достижения поставленных целей. Результаты исследования хорошо иллюстрированы и отражены в наглядных рисунках и таблицах, подтверждающих обоснованность сделанных в работе выводов.

Оценка содержания диссертации и ее завершенности в целом

Работа состоит из введения, обзора литературы, шести глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка использованной литературы, приложения.

Диссертация изложена на 182 страницах печатного текста, иллюстрирована 41 рисунком, содержит 20 таблиц. Список использованной литературы состоит из 202 источников, из них – 141 публикация отечественных авторов и 61 публикация зарубежных авторов.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи. Изложены научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования, а также представлены положения, выносимые на защиту. Помимо этого, представлена информация о достоверности и апробации результатов работы, а также об объеме и структуре диссертации.

Первая глава содержит обзор публикаций, имеющих в англо- и русскоязычных информационных базах данных Pubmed, E-library по теме

диссертационного исследования, а также посвящена вопросам эпидемиологической ситуации по туберкулезу и функционального состояния вегетативной нервной системы, адаптации, гомеостаза и реактивности организма и их связи с клиническими проявлениями туберкулеза.

Обоснована необходимость диагностики вегетативной дисфункции у больных туберкулезом и при сочетании его с ВИЧ-инфекцией, коррекция которой способна повлиять на патогенез заболевания и улучшить результаты лечения пациентов. На основании анализа большого объема литературы автором доказана необходимость проведения данного исследования, актуальность и своевременность которого не вызывает сомнения.

Вторая глава содержит подробное описание материалов и методов исследования, представлен дизайн исследования и дана клиническая характеристика обследованных больных. В исследование включено 337 человек. На основе субъективных данных, объективных клинических наблюдений, лабораторных, функциональных и инструментальных исследований были сформированы 3 группы: контрольная группа (КГ) из 70 здоровых лиц и две группы наблюдения (ГН-1, ГН-2) из 267 впервые выявленных больных активным туберкулезом легких в том числе с ВИЧ-инфекцией. В ГН-1 из 190 больных выделено 3 подгруппы. У 65 больных туберкулезом органов дыхания 1-ой подгруппы функции ВНС изучались только общедоступными методами исследований, а у 64 больных туберкулезом 2-ой подгруппы и 61 больного туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией 3-ей подгруппы – с применением инструментальных исследований программным компьютерным комплексом «Варикард 2.51».

ГН-2 была сформирована из 77 больных и разделена на две подгруппы, в которых динамика основных функций ВНС, определенных комплексом «Варикард 2.51», а также показатели гомеостатического равновесия организма изучены в интересах усовершенствования индивидуализированного лечения для улучшения исхода туберкулезного процесса в легких с формированием малых остаточных туберкулезных

изменений или без них. При этом в 1 подгруппе (41 человек) исследовалось влияние на исход туберкулеза только противотуберкулезных препаратов, а во 2 подгруппе (36 человек) – применения в комплексном лечении с противотуберкулезной терапией одного из препаратов фармакологической группы адаптогенов – препарата метилурацил.

Представлены критерии включения и исключения пациентов из исследования, основные методы обследования до назначения лечения и через 6 месяцев терапии. Также описаны методы статистической обработки полученных данных. Результаты собственных исследований представлены в 3, 4, 5 и 6 главах.

В третьей главе проанализированы результаты обследования здоровых лиц контрольной группы и пациентов группы наблюдения 1 (больные туберкулезом) по данным анкет-опросников Вейна-Соловьевой, а также при проведении электрокардиографии, холодной и адреналиновой проб, проведена оценка типов адаптационных реакций и реактивности организма с определением степеней нарушения гомеостатического равновесия организма. Основные критерии функционального состояния вегетативной нервной системы, характеризующие состояние регуляторных систем организма отражают состояние гомеостатического равновесия организма, что обеспечивает постоянную активную деятельность организма путем включения адаптивно-компенсаторных механизмов. В то же время показатели гомеостатического равновесия организма, изменяющиеся под влиянием эндо- и экзогенных факторов, являются маркерами дисфункции вегетативной нервной системы, сопровождающейся трофотропными нарушениями – изменениями общей реактивности, клеточного, гуморального иммунитета и активности регуляторных систем организма. Вегетативная нервная система здоровых лиц в большинстве случаев характеризовалась состоянием эйтонии, также отмечалось влияние парасимпатической нервной системы, в то время как у больных туберкулезом выявлена преобладающая симпатикотония. Оценка структуры вегетативной дисфункции показала, что у больных туберкулезом отмечалось перенапряжение регуляторных систем

организма с централизацией их управления. Более выраженные изменения определены у больных с ВИЧ-инфекцией. У большинства пациентов определялись напряжённые типы адаптационных реакций, преобладание 1-2 степеней нарушения гомеостатического равновесия организма и патологические типы реактивности организм (ареактивный, гипореактивный, парадоксальный), которые носили более выраженный характер у больных с сочетанной ВИЧ-инфекцией. В зоне нормы гомеостаз не находился ни у одного больного.

В четвертой главе проведена инструментальная диагностика функционального состояния вегетативной нервной системы у здоровых лиц на аппарате Варикард 2.51. Описаны основные показатели вегетативного тонуса, вегетативной реактивности, вегетативного обеспечения у здоровых лиц для сопоставления с таковыми у больных, а также была отработана методика по определению этих показателей в соответствии с суточными биоритмами по варикардиографии. Вегетативная нервная система здоровых лиц в большинстве случаев характеризовалась состоянием эйтонии, также отмечалось влияние парасимпатической нервной системы.

В пятой главе проведена инструментальная диагностика вегетативной дисфункции у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией и отражено состояние вегетативной дисфункции, исследованной варикардиографией при 5-минутных записях варикардиограмм. Показано, что у больных туберкулезом отмечается преобладающее влияние симпатической вегетативной нервной системы, высокие значения стресс-индекса, централизации регуляции и перенапряжение и срыв адаптации. Указанные изменения были более выражёнными у пациентов с сопутствующей ВИЧ-инфекцией.

В шестой главе определено значение вегетативной дисфункции, адаптационных реакций и реактивности организма в процессе лечения туберкулеза при проведении данного исследования, в ней намечен способ коррекции выявленной вегетативной дисфункции организма путем назначения адаптогена Диоксометилтетрагидропиримидина. Применение

указанного препарата в комплексной терапии больных туберкулезом способствовало восстановлению вегетативной дисфункции и улучшению исхода туберкулезного процесса с формированием минимальных остаточных туберкулезных изменений.

В заключении логично подведен итог диссертационного исследования, кратко перечислены основные этапы работы. Дано лаконичное изложение материалов и методов исследования, анализ и обсуждение полученных в ходе работы результатов. По результатам сформировано 6 выводов и практические рекомендации. Выводы диссертационной работы научно обоснованы большим количеством клинических наблюдений, сформулированы четко, соответствуют поставленным цели и задачам.

Результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на научно-практических конференциях различного уровня, в том числе международного, а также внедрены в работу практического здравоохранения и учебный процесс.

Диссертация является завершенным научным трудом, где на основании комплексной методологии и нового подхода к изучению гомеостаза и вегетативной нервной системы у больных туберкулезом (в сочетании с ВИЧ-инфекцией) получены новые данные, которые значительно дополняют знания о патогенезе туберкулеза и формировании остаточных изменений.

Принципиальных замечаний по диссертации нет. Общая оценка работы положительная.

Автореферат диссертации представляет собой краткое изложение наиболее важных и существенных результатов диссертационного исследования, оформлен с соблюдением требований ГОСТ.

Значимость для науки и практики, полученных автором диссертации результатов

Диссертационная работа А.И. Лощаковой имеет большую научную и практическую значимость. Представленные в работе сведения имеют важное теоретическое научное значение так как проведение комплексной диагностики функционального состояния вегетативной нервной системы,

гомеостатического равновесия организма и их взаимосвязи выявило различные аспекты дисфункции вегетативной нервной системы, роль регуляторных механизмов, что значительно дополнило понимание патогенеза заболевания туберкулезом.

Практическая значимость, которая тесно связана с теоретической составляющей открывает перспективы для проведения целенаправленного индивидуализированного противотуберкулезного лечения с применением активации защитных систем организма. В результате проведенных исследований у больных туберкулезом органов дыхания в том числе с ВИЧ-инфекцией выявлена дисфункция вегетативной нервной системы, которая определялась высокоинформативным методом с применением программированного компьютерного комплекса "Варикард 2.51" и сопровождалась нарушением ГРО на клеточном уровне, а также выявлена их взаимосвязь и определен единый показатель активности регуляторных систем организма и состояния гомеостаза (далее – ПАРС).

Полученные результаты позволили создать научно-обоснованный подход к использованию показателя активности регуляторных систем организма и состояния гомеостаза для мониторинга и оценки адаптации организма больного в изменяющихся условиях на фоне противотуберкулезной химиотерапии, а также при медикаментозной коррекции адаптогенами.

Назначение МНН Диоксометилтетрагидропиримидина коморбидным больным туберкулезом влияет на эффективность противотуберкулезной химиотерапии и объем остаточных туберкулёзных изменений, в том числе за счет коррекции вегетативных расстройств.

Результаты работы и выводы диссертации нашли практическое применение в работе фтизиатрических отделений и дневном стационаре СПбГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 14» (г. Санкт-Петербург), СПб ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 8» (г. Санкт-Петербург), СПб ГБУЗ «Пушкинский противотуберкулезный диспансер» (г. Санкт-Петербург), СПб ГБУЗ «Городская туберкулезная больница №2» (г. Санкт-

Петербург), ГКУЗ «Ленинградский областной противотуберкулезный диспансер» (Ленинградская область), внедрены в учебный процесс кафедры социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

Вопросы к соискателю:

1. Почему у большинства больных с ВИЧ- инфекцией (26 чел. – 86,7 %) выявлена парадоксальная, гипореактивная и ареактивная РО и сопровождалась формированием больших ОТИ?
2. Какой механизм влияния препарата Диоксометилтетрагидропиримидин на течение и формирование остаточных изменений? Чем можно объяснить более низкие показатели при применении данного препарата (ПАРС 8-10 у. е. – у 7 (19,4%)?)

Поставленные вопросы не влияют на общую положительную оценку работы.

Заключение

Диссертационная работа Лоцаковой Анны Игоревны на тему: «Вегетативная дисфункция, гомеостаз и исход туберкулеза у больных туберкулезом легких и при сочетании его с ВИЧ-инфекцией», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26 Фтизиатрия, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, направленной на совершенствование диагностики функциональных нарушений вегетативной нервной системы, установление их взаимосвязи с состоянием гомеостаза у больных туберкулезом легких и ВИЧ-инфекцией и применение персонализированного лечения для снижения формирования остаточных изменений в процессе терапии, имеющей важное значение для развития фтизиатрии.

По актуальности решаемой проблемы, объему и глубине выполненных исследований, качеству анализа полученных данных, доказательной научной и практической ценности выводов и практических рекомендаций диссертация полностью соответствует требованиям п.п. 9-14

"Положения о порядке присуждения ученых степеней" от 24.09.2013г. № 842 (ред. от 26 октября 2023 г.), утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор Лошакова Анна Игоревна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26 Фтизиатрия.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой туберкулеза

Федерального государственного бюджетного

образовательного учреждения "Ростовский

государственный медицинский университет "

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

профессор, доктор медицинских наук Шовкун Людмила Анатольевна



телефон: 8 (863)263-44-07,

e-mail: lshovkun@mail.ru

Адрес: 344022, Российская Федерация, Ростовская область,

г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, дом 29

Тел. : +7(863) 250-42-00, e-mail: okt@rostgmu.ru

Подпись профессора Л.А. Шовкун заверяю

Ученый Секретарь Ученого Совета ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор



Сапронова Н.Г.

22.11.2024г.