

## ОТЗЫВ

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

### Актуальность избранной темы

По данным Всемирной организации здравоохранения в 2022 году в мире заболеваемость туберкулезом выросла: заболело 10,6 млн. человек, что превышает число заболевших в 2021 году на 0,3 млн. человек. Показатель заболеваемости туберкулезом составил 133 на 100 000 населения. Показатель заболеваемости туберкулезом ВИЧ-инфицированных составил 8,3 на 100 000 населения мира. Смертность от туберкулеза населения мира составила 16,4 на 100 000 населения. Всего умерло 1,3 млн. человек. Туберкулез продолжает оставаться основной причиной смерти больных ВИЧ-инфекцией.

В Российской Федерации в 2023 году продолжается снижение показателя заболеваемости туберкулезом до относительно низких цифр – 29,6 на 100 000 населения. Но несмотря на непрерывное совершенствование методов лечения, появления новых лекарственных препаратов для лечения туберкулеза, разработки и внедрения новых методов диагностики заболевания, проблема эффективности лечения больных туберкулезом сохраняет свою актуальность и прежде всего - у коморбидных пациентов, что требует анализа и формирования новых подходов к лечению, либо коррекции уже существующих методов применительно к больным, негативных исход лечения у которых можно предотвратить.

Для успешности терапевтического процесса при лечении туберкулеза у коморбидных пациентов необходимы не только комбинированное применение современных медикаментозных препаратов с опорой на фундаментальные основы медицинской науки, но и индивидуализация лечебного процесса с учетом психофизиологических особенностей конкретного больного. По данным

российских исследователей (Мордык А.В. и соавт., 2007) у впервые выявленных больных туберкулезом до начала лечения в 100% случаев выявляются психовегетативные расстройства, которые проявляются нарушением всех звеньев регуляции вегетативной нервной системы, повышенным напряжением ее симпатического звена, высоким уровнем соматической и психической тревоги.

С середины XX столетия известно, что и сами противотуберкулезные препараты влияют на функцию вегетативной нервной системы. Например, препараты группы ГИНК оказывают симпатомиметическое действие. Такие явления как гиперрефлексия, бессонница, склонность к запорам, сухость во рту связывают с возбуждением симпатических элементов вегетативной нервной системы. Некоторые исследователи в экспериментах демонстрировали бронхолитический эффект изониазида при спазмах, вызванных холинергическими веществами (метахолином). Пиразинамид вызывает повышенную возбудимость, нарушение сна, рифампицин и бедаквилин – головную боль и головокружение, что отражается на результатах лечения.

Отсутствие своевременной коррекции отклонений в функционировании вегетативной системы, а также недооценка ее нарушений, могут в значительной степени снизить адаптационные возможности организма, что препятствует успешности терапевтического процесса в целом, а также увеличивает восстановительный период у больных.

В связи с этим диссертационная работа Лощаковой Анны Игоревны, посвященная совершенствованию диагностики вегетативной дисфункции и состояния гомеостаза у пациентов с туберкулезом органов дыхания и в сочетании с ВИЧ-инфекцией, отвечает современным вызовам и является актуальной.

**Целью** диссертационного исследования 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-инфекции в процессе лечения.

**Пять задач** исследования чётко определены и соответствуют поставленной цели, имеют высокое теоретическое и практическое значение. Решение этих задач вносит существенный вклад в развитие современной фтизиатрии.

**Научная новизна** диссертационного исследования заключается в том, что автором сформулированы современные градации вариантов нормы показателей варикардиографии у здоровых пациентов и рассчитаны средние величины показателей.

Установлена взаимосвязь между основными показателями функционального состояния вегетативной нервной системы, определяемыми вегетативным тонусом, вегетативной реактивностью и вегетативным обеспечением, с типами адаптационных реакций, лейкоцито-лимфоцитарным индексом, энтропией и избыточностью форменных элементов белой крови, степенями нарушения гомеостаза и типами реактивности организма у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией.

Лощаковой А.И. доказано, что на фоне противотуберкулезной и антиретровирусной терапии у больных сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией вегетативная дисфункция не подвергается инволюции.

Установлена взаимосвязь между восстановлением вегетативной дисфункции и состоянием гомеостаза больных туберкулезом при применении адаптогена МНН Диоксометилтетрагидропиримидина и снижением формирования больших остаточных туберкулезных изменений в легочной ткани.

**Теоретическая и практическая значимость полученных результатов диссертационного исследования** состоит в разработке и применении комплексной диагностики функционального состояния вегетативной нервной системы, гомеостатического равновесия организма и их взаимосвязи, что позволяет выявлять дисфункции вегетативной нервной системы и роль регуляторных механизмов, что открывает дальнейшие перспективы изучения и

позволяет в реальной клинической практике применять лекарственные препараты, корригирующие дисфункцию вегетативной нервной системы у больных туберкулезом.

Применение программированного компьютерного комплекса «Варикард 2.51» позволило выявить дисфункцию вегетативной нервной системы, сопровождающуюся нарушением гомеостатического равновесия организма и определить единый показатель активности регуляторных систем организма и состояния гомеостаза. Данный показатель можно использовать для оценки эффективности медикаментозной коррекции адаптогенами.

Назначение адаптогена МНН Диоксометилтетрагидропиримидина больным туберкулезом в процессе стандартной химиотерапии у коморбидных больных туберкулезом влияет на эффективность химиотерапии и уменьшает объем остаточных посттуберкулезных изменений за счет своевременной коррекции вегетативных расстройств.

**Положения, выносимые на защиту**, соответствуют поставленной цели, имеют прочную логико-обоснованную связь с задачами исследования и отражают его научную новизну.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**, подтверждается правильно подобранным дизайном исследования, использованием традиционных научных подходов проверки гипотез, использованием источников информации, корректным применением методов статистической обработки информации, соответствующих стандартам доказательной медицины. Проверка гипотезы о нормальности распределения в выборке проводилась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. В свою очередь, проверка гипотез о наличии или отсутствии различий в средних значениях между группами проводилась с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Оценка наличия динамики в показателях в группах до и после проведения терапии осуществлялась при помощи t-критерия для зависимых выборок. Анализ номинальных данных проводился при помощи

таблиц сопряженности и критерия Хи-квадрат. Расчёты проводились в программе SPSS Statistics v. 23.

**Личный вклад автора** состоит в самостоятельном определении цели, задач исследования, плана диссертационной работы, определении дизайна исследования, обработке полученной информации, оценке результатов, формулировании выводов. На основании приведенных данных, диссертационную работу можно считать выполненной автором самостоятельно.

**Публикации.** По результатам работы опубликовано 16 научных статей и тезисов, из них 6 статей в профильных научных журналах, входящих в Перечень, рекомендованный ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации материалов диссертаций на соискание ученых степеней кандидатов/докторов наук.

**Внедрение результатов исследования.** Результаты исследования внедрены в СПб ГБУЗ «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). Используется в учебном процессе на кафедре социально-значимых инфекций и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

**Объем и структура работы.** Диссертация имеет традиционную структуру. Состоит из введения, обзора литературных источников по исследуемой проблеме, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и списка использованной литературы, приложений.

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** содержится обоснование актуальности темы, формулировка цели и постановка задач, излагается научная новизна работы, теоретическая значимость и возможности практического применения результатов исследования, кроме того, автор предоставляет данные об апробации и достоверности полученных данных.

**В первой главе** содержится обзор литературных источников по теме диссертационного исследования, включающей описание эпидемиологической ситуацией по туберкулезу и функциональным состоянием вегетативной нервной системы. Автор описывает литературные источники, посвященных научным исследованиям адаптационных возможностей и реактивности организма, постоянством внутренней среды, проводит параллели с клинической картиной при туберкулезе.

В главе дано обоснование необходимости диагностических мероприятий, направленных на оценку выраженности вегетативной дисфункции у больных туберкулезом, а также при его сочетании с ВИЧ-инфекцией, при своевременной коррекции которой появляется возможность оказать дополнительное к химиотерапии влияние на патогенез заболевания и повысить успешность и результативность всего терапевтического процесса при лечении больных туберкулезом.

Обзор литературы написан хорошим литературным языком.

Замечаний к первой главе нет.

**Во второй главе** диссертации автор приводит описание материалов и методов исследования, а также представляет дизайн исследования с описанием клинических характеристик обследованных больных. Общий объем выборки для исследования составил 337 человек. Пациенты были разделены на 3 группы на основании субъективных данных, объективных клинических наблюдений, лабораторных, функциональных и инструментальных исследований. Контрольную группу (КГ) составили 70 здоровых лиц. Первую и вторую группы наблюдения (ГН-1, ГН-2) составили 267 человек с впервые выявленным активным туберкулезом легких, в том числе, с ВИЧ-инфекцией. В ГН-1 из 190

больных выделено 3 подгруппы. В первую подгруппу вошли больные в количестве 65 человек с туберкулезом органов дыхания. В первой подгруппе ГН-1 функции вегетативной нервной системы были изучены исключительно общедоступными методами, такими как опросники и самоопросники, а также способами определения функционального состояния ВНС.

Во вторую подгруппу ГН-1 вошли больные туберкулезом в количестве 64 человека, у которых диагностика функции вегетативной нервной системы проводилась при помощи инструментального исследования комплексом «Варикард 2.51», который позволяет оценить вариабельность сердечного ритма по основным его показателям.

В третью подгруппу вошли больные туберкулезом при сочетании с ВИЧ-инфекцией в количестве 61 человека и у которых диагностика функции вегетативной нервной системы проводилась при помощи инструментального исследования комплексом «Варикард 2.51».

Во вторую группу наблюдения (ГН-2) вошли 77 человек и она в свою очередь, была разделена на две подгруппы, в которых динамика основных функций вегетативной нервной системы, 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 первой подгруппе ГН-2 (41 человек) исследовалось влияние на исход туберкулеза только противотуберкулезных препаратов, а во 2 подгруппе ГН-2 (36 человек) – применения в комплексном лечении с противотуберкулезной терапией с дополнением адаптогена МНН Диоксометилтетрагидропиримидина (торговое наименование - метилурацил).

Представлены критерии включения и исключения пациентов из исследования, основные методы обследования до назначения лечения и через 6 месяцев терапии. Описаны методы статистической обработки полученных данных.

Диссертантом было проведено всего 4074 исследований. Они включали изучение функционирования вегетативной нервной системы. Оценивали вегетативный тонус на основе индекса Кердо и анализа вариабельности сердечного ритма на ЭКГ; вегетативную реактивность – по результатам показателей внутрикожной адреналиновой пробы и холодной пробы; вегетативное обеспечение организма – по данным ортоклиностатических проб по методике W. Birkmayer (1976). Методика включает оценку ЧСС и АД в покое в горизонтальном положении тела и затем – при вертикальном с повторными измерениями каждую минуту в течение последующих 10 минут, меняя положение тела. Нормальной реакцией диссертант считала увеличение систолического давления до 20 мм рт. ст. и ЧСС до 30 в 1 мин. При отклонении от уровня нормы в большую или меньшую сторону вегетативное обеспечение расценивалось как избыточное или недостаточное. Всего было проведено 1636 исследований.

Гомеостатическое равновесие изучалось по типам адаптационных реакций. Использовалась методика Н.А. Браженко и О.Н. Браженко – 2285 исследований. Типы адаптационных реакций автор оценивала также по абсолютному числу лимфоцитов ( $N 1,5-3,5 \times 10^9$ ), а полноценность адаптационных реакций по другим форменным элементам белой крови (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, палочкоядерные, моноциты). Рассчитывали лейкоцитарно-лимфоцитарный индекс на основе лейкограмм пациентов, оценивали энтропию и избыточность форменных элементов белой крови, применяя математическую формулу по Шеннона (норма для энтропии  $\leq 1,5$ , для избыточности  $\geq 35,0\%$ ). Нарушение гомеостатического равновесия проявлялось неполноценными типами адаптационных реакций, изменениями лейкоцитарно-лимфоцитарным индексом  $\geq 4,0$ ; энтропией  $\geq 1,5$  и избыточностью  $\leq 35,0\%$ , изменениями типов реактивности организма, которые оценивали по динамике адаптационных реакций (адекватная, гиперреактивная, гипореактивная, парадоксальная, ареактивная).



Проведена инструментальная варикардиография на комплексе «Варикард 2.51», каждая из которых позволила рассчитать 12 показателей – всего 352 исследования. Данное исследование позволило комплексно оценить функционирование регуляторных систем организма.

Помимо перечисленного Анна Игоревна применила в оценки вегетативной дисфункции пациентов два опросника Вейна-Соловьевой № 1 и № 2, включающие 24 вопроса.

Замечаний ко второй главе диссертации нет, кроме имеющихся единичных орфографических ошибок.

**Третья глава** диссертации посвящена описанию результатов обследования здоровых лиц контрольной группы и пациентов группы наблюдения 1 (больные туберкулезом) по данным жалоб, анкет-опросников Вейна-Соловьевой, при проведении электрокардиографии, холодовой и адреналиновой проб. В главе описано проведение оценки типов адаптационных реакций и реактивности организма с определением степеней нарушения гомеостатического равновесия организма.

Дисфункция вегетативной нервной системы диагностировалась автором диссертации по симптомам (жалобам) пациентов: на слабость, общее недомогание, плохой сон, нарушение аппетита, нарушение работы кишечника, головные боли, головокружение, снижение работоспособности, нарушение саливации, гипергидрозу, сердцебиению, зябкости рук, плохой переносимости тепла, нарушению частоты сердечных сокращений и субъективным аритмиям.

По результатам диагностики состояния вегетативной нервной системы можно утверждать, что у больных туберкулезом определялось выраженное перенапряжение регуляторных систем организма с преобладанием симпатикотонии.

При этом данные анкет-опросников позволили в два раза чаще выявить дисфункцию вегетативной нервной системы. Объективные данные (индекс Кердо, ЭКГ, холодовая и адреналиновая пробы) позволили выявить у больных туберкулезом в 7 раз чаще наличие симпатикотонии, чем у здоровых лиц. Это

позволило диагностировать скрыто протекающую туберкулезную интоксикацию у больных, субъективно не ощущающих присутствие заболевания туберкулезом, что дает возможность в дальнейшем изучать эффективность терапии, качество жизни больных при клиническом и субклиническом течении активного туберкулеза.

У больных туберкулезом 1-й группы наблюдения 1-й подгруппы гомеостатическое равновесие организма, оцененное как норма, было диагностировано у 18,5%, 1-я степень нарушения – у 32,3%, 2-ая – у 33,9%, 3-я степень – у 9,2% и 4-я степень – у 6,1%. У больных туберкулезом выявлено достоверное преобладание 1-2 степеней нарушения ГРО ( $\chi^2=66,149$ ;  $p<0,001$ ), в то время как у здоровых лиц в 89,2% определялась норма.

**В 4-й главе** проведена инструментальная диагностика функционального состояния вегетативной нервной системы у здоровых лиц с применением программируемого комплекса «Варикард 2.51». Глава объемом в 14 страниц. При проведении инструментальной диагностики здоровых лиц, автор получила исчерпывающие сведения в отношении различных показателей состояния и функций вегетативной нервной системы, к ним автор относит тонический показатель, а также показатели реактивности.

Автор поставила задачу решить два вопроса при инструментальном исследовании вегетативной нервной системы: в какое время суток лучше всего их проводить и второй - необходимость создания контрольной группы обследуемых, репрезентативной по возрасту и полу больным туберкулезом в группах наблюдения.

Первый вопрос был решен на основе исследования суточного биоритма основных показателей варикардиографии у мужчин и женщин у здоровых пациентов в возрасте от 20 до 70 лет в период с 5.00 до 22.00 и временными промежутками между исследованиями в 3-4 часа: в 5.00; 9.00; 13.00; 16.00; 20.00 часов. Переходный период с ночного на дневной режим функционирования вегетативной нервной системы (с 8.00 до 14.00) был взят как наиболее удобный для оценки функционального состояния вегетативной нервной системы и

сравнения его с такими же показателями больных туберкулезом в клинической практике. Активность симпатической нервной системы у обследованных по отдельным показателям и их совместному влиянию постепенно нарастала и достигала оптимума к 13.00-16.00. Поэтому в последующих главах основные клинические и инструментальные исследования деятельности вегетативной нервной системы проводились автором в указанный период времени.

Диссертанту не удалось найти в доступной литературе данных по исследованию варикардиографии у здоровых лиц старших возрастных групп и пожилых. В связи с этим из изначальной контрольной группы численностью 70 человек были отобраны 60 человек (30 мужчин и 30 женщин) в возрасте 20-70 лет для инструментального обследования и определения границ нормы.

Активность регуляторной системы организма здоровых лиц оценивалась по двум индексам: индексу Mailik (отношение мощности среднечастотного контура спектра, характеризующего активность симпатической нервной системы, к частоте сердечных сокращений) и индексу активности подкорковых центров (отношение мощности низкочастотного контура спектра, характеризующего активность гуморальной регуляции, к частоте сердечных сокращений). Первый индекс отражает состояние баланса симпатической и парасимпатической нервных систем, а второй – участие в регуляторном процессе гуморального фактора регуляции.

Оценка позволила определить у здоровых лиц состояние регуляторной системы организма, которая была классифицирована на 7 типов. Баланс регуляции (1-й тип) был определен у 13,3%, преобладание медленной регуляции (2-й тип) – у 10%, преобладание медленной и средней регуляции (3-й тип) – у 23,3%, преобладание медленной и быстрой регуляции (4-й тип) – у 51,7% и преобладание средней и быстрой регуляции (5-й тип) – у 1,7%. Преобладания средней регуляции (6-й тип) и быстрой регуляции (7-й тип) у здоровых лиц не найдено.

По уровню интегрального показателя активности регуляторных систем (ПАРС), выраженному в условных единицах, пациенты в половине наблюдений

находились на уровне 1-3 у.е., в 40% – на уровне 4-5 у.е. и в 10% – на уровне 6-7 у.е. Полученные результаты показали преобладание в данной контрольной группе медленного и среднего уровней регуляции. Поэтому диссертантом принято решение в дальнейшем во всех исследованиях варикардиографии у больных туберкулезом регуляторные системы организма оценивать по уровню интегрального показателя активности регуляторных систем (ПАРС).

Автор приводит методику по определению показателей в соотношении с результатами мониторинга суточных биоритмов, полученных благодаря методу варикардиографии, по результатам которой, можно заключить, что у здоровых лиц состояние вегетативной нервной системы в подавляющем большинстве случаев можно характеризовать, как состояние нормального тонуса при более выраженном влиянии парасимпатического отдела.

Безусловным достоинством диссертации и ее новизной является сформулированные Анной Игоревной Лощаковой современные градации вариантов нормы показателей варикардиографии у здоровых пациентов и средние величины показателей, на которые в дальнейших главах автор опирается, описывая дисфункцию вегетативной нервной системы.

Анна Игоревна в изучении 12 показателей для оценки их вариаций при возможном гендерном различии определила, что только при двух из них имеются достоверные различия: это частота сердечных сокращений и ПАРС, однако оба показателя в группах мужчин и женщин находились в стандартах нормальных значений (HR: 60-75 уд/мин; ПАРС:1-3 у. е.). При сравнении показатели варикардиографии в подгруппах по возрасту статистически значимые различия определены при двух показателях – в коэффициенте вариации (CV), характеризующего степень преобладания центральной регуляции, и мощность высокочастотного контура спектра (HF), характеризующего активность парасимпатической нервной системы.

Глава завершена кратким резюме, в котором отражены основные ее результаты. Замечаний к главе нет.

В 5-й главе проведена инструментальная диагностика вегетативной дисфункции на программируемом комплексе "Варикард 2.51" у больных туберкулезом и у больных сочетанной ВИЧ/туберкулез-инфекцией. Определена ее взаимосвязь с типами адаптационных реакций и реактивностью организма. Глава объемна, занимает 31 страницу.

При сравнении подгрупп больных туберкулезом и больных сочетанной инфекцией ВИЧ/туберкулез, Анной Игоревной было установлено, что наиболее выраженные изменения регистрируются у больных ВИЧ-инфекцией. У большей части больных регистрировали напряжённые типы адаптационных реакций с преобладанием различных степеней нарушения гомеостатического равновесия организма с ареактивным, гипореактивным и парадоксальным типами реактивности, которые, в свою очередь были более выраженными у коморбидных пациентов, страдающих одновременно ВИЧ-инфекцией и туберкулезом.

Далее, автор приводит описание проведенной инструментальной диагностики вегетативной дисфункции у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией, с полученными результатами в отношении состояния вегетативной дисфункции, определенной методом варикардиографии. Отмечая, что у больных только туберкулезом влияние симпатического отдела нервной системы, значения стресс-индекса, централизации регуляции и перенапряжение, а также срыв адаптационных реакций были менее выраженными, чем у коморбидных больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией.

В приложении к диссертации приводятся два клинических примера, относящихся к данной главе, которые демонстрируют оценку регуляторных процессов и вегетативного обеспечения организма у конкретных больных туберкулезом с сохранным клеточным иммунитетом и у больных туберкулезом при сочетании с ВИЧ-инфекцией с преобладанием гуморальных механизмов защиты, их дисфункцию на автономном и центральном уровнях регуляции.

Глава завершается кратким резюме, отражающим результаты исследования. Принципиальных замечаний к главе нет.

**Шестая глава посвящена** изучению роли вегетативной дисфункции, адаптационных реакций и реактивности организма в лечении и исходе туберкулезного процесса. Глава занимает 6 страниц.

Диссертантом выявлен единый показатель, который наиболее объективно отражает уровень регуляторных систем – интегральный показатель активности регуляторных систем, определенный при вариокардиографии и выраженный в у.е. (ПАРС). Показано, что другой показатель – общая мощность спектра RR-интервалов (ТР), характеризующий вариабельность сердечного ритма, отражает состояние резервных ресурсов организма. Типы реактивности организма, и особенно – их динамика (по динамике типов адаптационных реакций) – и то и другое. Установлено, что в процессе проведения динамического мониторинга течения заболевания ПАРС и ТР, с одной стороны, и типы реактивности организма – с другой, имеют равноценное значение. Это является важным фактором, так как может повсеместно применяться в клинической практике.

Автором показана взаимосвязь между показателями вариокардиограммы и типами реактивности организма и формированием остаточных изменений в легких, что имеет важную роль при прогнозировании исхода туберкулезного процесса. Автором предложен метод коррективы вегетативной дисфункции выявленных нарушений со стороны регуляторных систем, который заключался в назначении препарата МНН Диоксометилтетрагидропиримидина (торговое наименование метилурацил). За группу сравнения была взята 1-я подгруппа ГН-2, которая состояла из 41 больного туберкулезом, лечившихся с применением только противотуберкулезных препаратов по стандартным режимам химиотерапии. Основной группой была 2-я подгруппа ГН-2, которая состояла из 36 человек, сочетающих стандартную противотуберкулезную химиотерапию с применением препарата МНН Диоксометилтетрагидропиримидина в дозировке 0,25 г 3 раза в неделю в течение 3 месяцев. Указанный препарат относится к фармако-терапевтической группе иммуностимуляторов; других иммуностимуляторов. Его фармакологическое действие достаточно широкое. Препарат обладает анаболической активностью. Оказывает гемopoэтическое,

лейкопозитическое, иммуностимулирующее, противовоспалительное действие. Нормализует нуклеиновый обмен, ускоряет процессы регенерации в ранах, ускоряет рост и грануляционное созревание ткани и эпителизацию (в том числе в быстропролиферирующих клетках слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта), стимулирует эритро- и лейкопоз, клеточные и гуморальные факторы иммунитета. Имеется множество публикаций о применении указанного препарата при различных заболеваниях в хирургии, стоматологии, дерматологии, офтальмологии, гастроэнтерологии и др., в том числе в качестве адаптогена. Во фтизиатрии применение препарата было описано исследователями Заборовская Н.В., 1966, Козленко Л.С., 1993. В 1994 году был получен патент Леонидовым Н.Б. о применении бетта-формы метилурацила в качестве перорального приема или ингаляционного или эндотрахеального введения водного раствора при туберкулезе.

Применение данного препарата диссертантом в комплексной терапии больных туберкулезом продемонстрировало восстановление вегетативной дисфункции и улучшению исхода туберкулезного процесса, что отразилось в минимизации формирования остаточных туберкулезных изменений.

Замечаний к главе нет.

**В заключении** представлены краткое содержание выполненного исследования и полученных результатов.

**Выводы и практические рекомендации** логичны и отражают результаты проведенных исследований, соответствуют цели и задачам исследования.

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

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

**Вместе с тем в процессе защиты диссертации хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:**

1. В какие временные периоды химиотерапии больных туберкулезом и с какой кратностью целесообразно оценивать показатель активности регуляторных систем организма и состояния гомеостаза с целью оценки необходимости применения адаптогенов?

2. Как вы определяли стресс-индекс Баевского и какое его максимальное значение было в группе больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекции и в группе без ВИЧ-инфекции?

3. Какую формулу применяли при расчете индекса информационной энтропии (кратный показатель) и избыточности (в %) при анализе форменных элементов белой крови?

Поставленные вопросы не влияют на общую положительную оценку работы.

### **Заключение**

Диссертационная работа Лощаковой 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 научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной и практической задачи, направленной на совершенствование диагностики функциональных нарушений вегетативной нервной системы у больных туберкулезом, в том числе в сочетании с ВИЧ-инфекцией, и установления их взаимосвязи с состоянием гомеостаза и формированием остаточных изменений в легких. Применено комплексное лечение больных туберкулезом для коррекции выявленных изменений и уменьшения формирования остаточных изменений в легких после проведенной терапии, что имеет существенное значение для фтизиатрии.

По своей актуальности, объёму проведённых исследований, степени обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, их достоверности и новизне диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 "Положения о порядке присуждения ученых степеней" от 24.09.2013г. № 842



(ред. от 25.01.2024 г. № 62), утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор Лощакова Анна Игоревна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой фтизиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации

д.м.н., профессор



Богородская Елена Михайловна

Подпись д.м.н., профессора Богородской Е.М. заверяю:

ученый секретарь ученого совета

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

д.м.н., профессор



 Чеботарева Татьяна Александровна

«25» ноября 2024

125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Тел. : +7 (495) 680-05-99, rmaro@rmaro.ru