

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Ситниковой Светланы Владимировны на тему: «Оптимизация тактики ведения пациентов с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом на основе выявления предикторов неблагоприятных исходов туберкулеза», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия

Актуальность исследования сомнений не вызывает. Несмотря на снижение заболеваемости и смертности от туберкулеза в России, на территории Сибирского и Дальневосточного Федеральных Округов, туберкулез остается распространенным инфекционным заболеванием. Все большие масштабы в этих регионах приобретает проблема туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. ВИЧ-ассоциированный туберкулез, по ряду причин, характеризуется низкой эффективностью лечения, частой генерализацией процесса и высоким уровнем летальности в первый год наблюдения.

Диссертантом в исследовании рассматриваются пути оптимизации тактики ведения пациентов с туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией, направленные на повышение приверженности пациентов к наблюдению и лечению и повышение эффективности стационарного этапа лечения.

Туберкулез – инфекционное заболевание, приоритетными направлениями в борьбе с ним являются своевременное выявление новых случаев туберкулеза и их клиническое излечение с целью предотвращения дальнейшего распространения инфекции. В настоящее время, по разным регионам СФО, в структуре впервые выявленных пациенты с коинфекцией составляют от 20 до 47%, среди больных с рецидивами - 45-50%. Смертность среди пациентов с ВИЧ/ТБ - ассоциированной инфекцией в Кемеровской, Иркутской и других регионах СФО 4-4.5 раза превышает таковую у лиц без ВИЧ-инфекции.

В связи с этим представляется целесообразным выполнение исследований, направленных на повышение эффективности лечения туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией.

Интенсивную фазу курсов химиотерапии туберкулеза, подключение антиретровирусной терапии пациенты с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции проходят в специализированных противотуберкулезных стационарах. На стационарный этап лечения данной категории пациентов возлагаются большие надежды в плане прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада, профилактики развития синдрома восстановления иммунитета при подключении АРВТ, формирования приверженности к длительному наблюдению и комплексному лечению в последующем. Хотя стационарный этап лечения является довольно дорогостоящим в сравнении с амбулаторным в связи с расходами на гостиничные услуги и питание, именно этому этапу присущи возможности интенсификации проводимой химиотерапии за счет изменения способов введения противотуберкулезных препаратов, более широкого использования терапии сопровождения, оперативного привлечения врачей смежных специальностей, обеспечения контролируемости лечения.

Диссертант в своей работе исследует некоторые причины неблагоприятного исхода туберкулеза во время пребывания в стационаре, предлагает пути повышения эффективности лечения этой тяжелой категории больных с сочетанной инфекцией.

В связи с выше изложенным, диссертационное исследование Ситниковой Светланы Владимировны посвящено крайне актуальному направлению по повышению эффективности стационарного этапа лечения пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции путем выделения предикторов неблагоприятного исхода туберкулеза, для прогнозирования его результатов и коррекции тактики ведения в последующем.

Диссертационная работа построена по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы по направлению исследования, описания материала и методов исследования, главы, отражающей результаты собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Всего 191 страница текста.

Обзор литературы написан на основе изучения 318 источников научной литературы, в том числе 203 отечественных и 115 зарубежных. Написан чётко,

чувствуется, что автор владеет проблемой, имеет собственное мнение по ряду позиций, определяет не изученные и спорные вопросы, которые составили цель данного исследования.

Обзор литературы начинается с раскрытия тенденций развития эпидемиологической ситуации по туберкулезу, ВИЧ-инфекции и сочетанной патологии в современных условиях. В этом разделе отражены особенности эпидемиологической ситуации в регионе выполнения исследования, Омской области, показатели заболеваемости и смертности от туберкулеза в которой значительно превышают среднероссийские, а показатели, характеризующие развитие сочетанной патологии туберкулез/ВИЧ, неуклонно увеличиваются в последнее десятилетие. Актуальность повышения эффективности лечения туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией в условиях высокой распространенности туберкулеза несомненна, возможность выделения предикторов неблагоприятного исхода туберкулеза статистически более доступна на большой выборке пациентов, а созданная на их основе модель прогнозирования исхода туберкулеза будет востребована в территориях с высокой распространенностью сочетанной патологии туберкулез и ВИЧ-инфекция.

Далее в обзоре литературы раскрываются особенности течения туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции в зависимости от уровня иммуносупрессии в условиях реальной клинической практики. Рассмотрены также и социальные, демографические, гендерные особенности развития туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции, его клинические и рентгенологические характеристики. Несомненно, повышение эффективности лечения этой категории пациентов будет способствовать улучшению эпидемической ситуации в целом за счет уменьшения резервуара туберкулезной инфекции в виду предотвращения распространения туберкулеза в общей популяции населения.

Наиболее интересный подраздел обзора литературы посвящен анализу эффективности лечения больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией и выделению факторов, ее обуславливающих. Автор приводит наиболее крупные исследования, посвященные выявлению факторов, определяющих исход

туберкулеза легких, подчеркивает их противоречивость: И. В. Рыманова с соавт. (2015), R. O. Silva Escada et al. (2017) A. M. Teklu et al. (2017) A. T. Teshome Kefale, Y. K. Anagaw (2017), в большинстве этих работ указывается, что самым четким предиктором неблагоприятного исхода является выраженность иммуносупрессии, в свою очередь зависящая от стадии ВИЧ, начала комплексной терапии и приверженности больных. Детальный обзор исследований по поиску факторов, определяющих исход заболевания у пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, позволил заключить, что задача прогнозирования исходов туберкулеза у данной категории пациентов не решена в полной мере, не существует внедренного в практику работы противотуберкулезных учреждений инструмента, позволяющего оптимизировать результаты лечения этих пациентов путем воздействия на устранимые предикторы неблагоприятных исходов.

Отраженные в обзоре литературы нарастание проблемы туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией, низкая эффективность его лечения, доказывают и актуальность, и практическую значимость проведенного диссертантом исследования.

Цель исследования, сформулированная автором, дает полное представление об идее исследования. Задачи исследования полностью соответствуют поставленной цели. Все задачи, поставленные автором, полностью разрешены.

Иллюстративный материал (42 таблицы, 5 рисунков), облегчает восприятие диссертации, дополняет сведения, изложенные в тексте.

Во 2-й главе представлен дизайн этапов исследования, с подробной характеристикой критериев включения-исключения, временных периодов, событий, анализируемых факторов для каждого этапа, изложены методики проведения клинических, бактериологических, лучевых, лабораторных исследований. Восприятие дизайна исследования в целом и его этапов облегчается наличием блок-схемы, с подробной характеристикой групп исследования и включенных в них пациентов. В главе подробно описываются методики проведения статистической обработки данных.

Методология выполнения работы соответствует современным требованиям, выполнение исследования на каждом из запланированных этапов основано на

анализе достаточно объемной выборки и современных методах исследования, которые позволяют сделать соответствующие выводы.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, основывается на адекватной постановке задач исследования, которые позволили раскрыть все необходимые аспекты цели исследования. Вместе с представительной выборкой, корректным статистическим анализом результатов это позволило получить убедительные данные, свидетельствующие о научной обоснованности и объективности основных положений и выводов в работе.

Главы 3 и 4 диссертации отражает результаты собственных наблюдений автора. В **главе 3** диссертантом проводится трудоемкое сравнения двух исследуемых групп пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции по всем параметрам - эпидемиологическим, социальным, клиническим, приводится анализ химиотерапии и антиретровирусной терапии для выявления достоверных различий по основной группе больных с неблагоприятным исходом стационарного этапа лечения.

Подраздел 3.1 главы 3 посвящен анализу социальных, эпидемиологических и медицинских факторов, определяющих исход стационарного этапа лечения туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией. В подразделах 3.2 и 3.3 главы 3 аналогичным образом проанализированы характеристики туберкулезного процесса и ВИЧ-инфекции. В подразделах 3.3 и 3.4 главы 3 проанализировано влияние на исход лечения антиретровирусной терапии и химиотерапии туберкулеза.

Далее в подразделе 3.6 главы 3 определяется предикторная значимость выявленных факторов. Затем приводится наиболее пригодная для последующего практического использования модель прогнозирования неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения у пациентов с туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией. В последующем диссертант приводит наиболее применимую для практического использования модель прогнозирования исхода стационарного этапа лечения инфильтративного туберкулеза.

Данный этап исследования проведен качественно и последовательно. Статистическая обработка результатов включает в себя описательную статистику, анализ таблиц сопряженности (точный критерий Фишера, χ^2), расчет отношения шансов; процедуру бинарной логистической регрессии, на основе результатов которой разработана модель прогнозирования и создана шкала оценки риска неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией.

Удачно дополняют главу 3 и завершают подраздел 3.6, где приведенные клинические примеры, иллюстрирующие возможности использования «Шкалы оценки риска неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией» в реальной клинической практике. Диссертант наглядно показал, что предлагаемый им способ прогнозирования неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения у больных с туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией может быть использован при выборе режима лечения, его продолжительности, необходимости индивидуализации схемы противотуберкулезной и патогенетической терапии. Метод прост в использовании, и может быть применен в любые сроки лечения.

Интерес представляет **глава 4**, в которой диссертант предлагает конкретные мероприятия, способствующие повышению эффективности лечения пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции.

В подразделе 4.1 изложены результаты применения препарата дезоксирибонуклеата натрия с железом в комплексном лечении пациентов с сочетанной патологией туберкулез и ВИЧ-инфекция. Диссертант проводит сравнения двух исследуемых групп пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции по всем параметрам - эпидемиологическим, социальным, клиническим, приводится анализ химиотерапии и антиретровирусной терапии для выявления достоверных различий по основной группе больных, получавших дезоксирибонуклеат натрия с железом. Автором установлено, что применение дезоксирибонуклеата натрия с железом у пациентов с ВИЧ-инфекцией в сочетании с туберкулезом способствует улучшению общего состояния пациента, повышению уровня гемоглобина, нормализации обменных процессов

(увеличению содержания общего белка), уменьшению вирусной нагрузки, снижению числа летальных исходов, что дало возможность рекомендовать назначение курса препарата у пациентов, имеющих средний или высокий риск неблагоприятного исхода, особенно – в период до начала антиретровирусной терапии.

В подразделе 4.2 диссертантом представлены результаты сравнительного изучения личностных особенностей пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции и пациентов с инфильтративным туберкулезом, не имеющих ВИЧ-инфекции, с помощью стандартизованной тестовой методики – многофакторного личностного опросника Р. Кеттелла. В работе определены особенности характера пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции, обусловившие низкую приверженность пациентов к лечению. На основе их автором предложены методы работы медицинского персонала с пациентами, направленные на установление контакта и взаимопонимания между медицинскими работниками и пациентами и формирующие приверженность пациентов к лечению.

В заключении обсуждаются результаты исследования. Обсуждение результатов проведено корректно, с приведением сопоставлений полученных данных с имеющимися литературными данными по проблеме, оно полностью отражает суть работы.

Выводы и положения, выносимые на защиту, логичны, последовательны, отражают цель и задачи диссертации. Использование современных методов статистической обработки анализа данных, иллюстративность работы дают основание считать результаты исследования и выводы, полученные на основании этих результатов, достоверными. Практические рекомендации сформулированы в соответствии с полученными результатами, они вполне применимы для использования в реальной клинической практике.

Научная новизна. Впервые выделены и классифицированы факторы, определяющие характер течения и исход специфического процесса у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Определены независимые предикторы, позволяющие прогнозировать неблагоприятный исход туберкулеза на стационарном этапе лечения у больных ВИЧ-инфекцией, установлены личностные особенности

данной категории пациентов. Разработана «Шкала оценки риска неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией», позволяющая оптимизировать тактику ведения пациентов с учетом индивидуальных клинических, эпидемиологических, психологических особенностей. Обосновано использование препарата дезоксирибонуклеат натрия с железом в комплексной терапии пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции до назначения АРВТ, способствовавшее улучшению общего состояния пациента, повышению уровня гемоглобина, нормализации обменных процессов (увеличению содержания общего белка), уменьшению вирусной нагрузки, снижению числа летальных исходов. Впервые выделены личностные особенности пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией (скрытность, нечувствительность к социальному одобрению, низкая самооценка, медленная обучаемость, низкий познавательный интерес) и предложены приемы работы медицинского персонала с пациентами, основанные на этих особенностях.

Практическая значимость представленной работы заключается в выделении основных предикторов неблагоприятных исходов стационарного этапа лечения туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Разработанная на их основе «Шкала оценки риска неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией» позволяет на протяжении организации стационарного этапа лечения оценивать вероятность развития неблагоприятного исхода туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией, корректировать тактику ведения пациента с целью достижения благоприятного исхода, воздействуя на предикторы. Определение основных направлений работы медицинского персонала с больными ВИЧ - ассоциированным туберкулезом с учетом их личностных особенностей позволяет совершенствовать лечебно-диагностический процесс, формировать тактику ведения данной категории пациентов, с учетом имеющихся в каждом конкретном случае социальных, эпидемиологических и клинических особенностей.

Результаты исследования широко внедрены в практику работы противотуберкулезных медицинских организаций Омской области:

Клинического противотуберкулезного диспансера (КУЗОО КПТД), Клинического противотуберкулезного диспансера № 4 (КУЗОО «КПТД № 4»). Материалы исследования используются в учебном процессе на кафедре фтизиатрии и фтизиохирургии Омского государственного медицинского университета.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы. Результаты исследования могут использоваться в учреждениях противотуберкулезной службы, врачами фтизиатрами противотуберкулезных стационаров для раннего прогнозирования исхода стационарного этапа лечения больным туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией после поступления в противотуберкулезный стационар и оценки результатов обследования, при проведении контрольных рентгенологических и лабораторных исследований в течение основного курса химиотерапии, используя «Шкалу оценки риска неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией». При среднем и высоком риске развития неблагоприятного исхода стационарного этапа лечения, особенно – в случае задержки назначения антиретровирусной терапии, рекомендуется включить в план лечения курс дезоксирибонуклеата натрия с железом комплекс. При планировании мероприятий по повышению приверженности больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией к выполнению врачебных рекомендаций медицинскому персоналу целесообразно провести тестирование пациента при поступлении в стационар по методике Р. Кеттелла. Результаты данного тестирования могут способствовать лучшему пониманию особенностей характера пациента, обеспечению эффективного контакта медицинских работников с больными для повышения приверженности к лечению.

Полученные автором данные могут использоваться в учебном процесс кафедр фтизиатрии медицинских вузов в преподавании разделов «туберкулез и ВИЧ-инфекция», «Лечение туберкулеза» при подготовке клинических ординаторов, аспирантов и врачей - фтизиатров на циклах последипломного образования.

Личный вклад автора заключается в планировании, организации и проведении исследования, формировании цели и задач, определении объема и

методов исследований, создании электронных баз данных, проведении статистической обработки, написании диссертации.

Основные положения диссертации изложены в 23 научных работах, в т.ч. 15 статей в журналах по перечню ВАК РФ.

Материалы диссертации достаточно широко апробированы, в том числе на: 23-м Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Казань, 2013); 2-ом Конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров (Санкт-Петербург, 2012); 3-ем межрегиональной научно-практической и учебно-методической конференции с международным участием (Тверь, 2014); Юбилейной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 70-летию Новосибирского научно-исследовательского института туберкулеза (Новосибирск, 2014); 3-ем, 4-м и 5-м Конгрессах Национальной ассоциации фтизиатров, (Санкт-Петербург, 2014, 2015, 2016); 7-ом Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 2015); 8-ом Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 2016).

Автореферат полностью соответствует тексту диссертации, содержит основные положения, выводы и практические рекомендации.

В целом диссертация Ситниковой С.В. оценивается положительно, является существенным вкладом в науку и практику фтизиатрии.

К диссертанту имеются следующие вопросы, преследующие цель продолжения дискуссии: 1. Что определило выбор препарата дезоксирибонуклеат натрия с железом комплекс для пациентов с ВИЧ - ассоциированным туберкулезом? 2. Как предполагается использовать "Шкалу оценки риска ..." во временном аспекте с учетом тех предикторов, которые Вами заявлены и повлияет ли это на исход излечения туберкулеза у таких сложных больных с сочетанной инфекцией? 3. Чем Вы объясняете, что в Вашем исследовании преобладающей формой туберкулеза был инфильтративный, хотя по данным А.М. Пантелеева (2010г), В.Н. Зиминной, Ф.А.Батырова, А.В.Кравченко (2011, 2015г) и других авторов в России у больных с коинфекцией преобладают диссеминированные формы туберкулеза с многочисленными внелегочными локализациями?

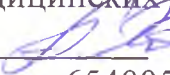
Заданные вопросы не умаляют ценности проведенного диссертационного исследования.

Заключение

Диссертационная работа Ситниковой Светланы Владимировны на тему: «Оптимизация тактики ведения пациентов с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом на основе выявления предикторов неблагоприятных исходов туберкулеза», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненного автором исследования предлагается решение актуальной научной задачи по повышению эффективности лечения ВИЧ-ассоциированного туберкулеза, что имеет существенное значение для фтизиатрии.

Работа Ситниковой Светланы Владимировны по актуальности, научной новизне, практической значимости, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 года № 842), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой фтизиопульмонологии
Новокузнецкого государственного института
усовершенствования врачей - филиала ФГБОУ ДПО
«Российская медицинская академия непрерывного
профессионального образования» Минздрава РФ
кандидат медицинских наук (14.01.16 – фтизиатрия),
профессор  А. Л. Ханин
почтовый адрес: 654005, г. Новокузнецк, пр.
Строителей, 5, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО
РМАНПО Минздрава России, кафедра
фтизиопульмонологии, телефон: 8-3843-45-48-73,
e-mail prof.khanin@yandex.ru

Подпись профессора Ханина заверяю
Начальник отдела кадров
М.П.

Т.Г. Генш