

## ОТЗЫВ

официального оппонента, заведующего кафедрой фтизиатрии и фтизиохирургии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора Анны Владимировны Мордык на диссертацию Петровой Яны Константиновны на тему: «Клапанная бронхоблокация в комплексном лечении больных деструктивным туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия

**Актуальность исследования** сомнений не вызывает. Несмотря на снижение заболеваемости туберкулезом на территории Российской Федерации, он остается довольно распространенным инфекционным заболеванием, поражающим преимущественно нижние отделы респираторного тракта. В последние годы особое значение придается ВИЧ-ассоциированному туберкулезу, в том числе при наличии множественной и широкой лекарственной устойчивости возбудителя заболевания, так именно эти факторы могут служить препятствием к достижению амбициозных целей, поставленных Всемирной Организацией здравоохранения, по ликвидации туберкулеза к 2035 г.

Туберкулез – инфекционное заболевание, приоритетными направлениями в борьбе с ним являются выявление новых случаев туберкулеза и их клиническое излечение для предотвращения дальнейшего распространения инфекции. Эффективность лечения впервые выявленных больных не высока, в среднем по России по итогам года химиотерапии добиться прекращения бактериовыделения удается у 70% впервые выявленных пациентов, а процент закрытия полостей распада у впервые выявленных больных еще меньший. Препятствуют достижению эффекта от лечения множественная и широкая лекарственная устойчивость МБТ, а уровень летальности наиболее высок у пациентов с ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний, среди которых присутствует туберкулез. При этом, работ, посвященных решению вопроса повышения эффективности лечения деструктивных процессов у пациентов с ВИЧ-инфекцией мало, а клапанная бронхоблокация, широко используемая в лечении деструктивного туберкулеза, не нашла до последнего времени применения у

пациентов со специфическим процессом на фоне ВИЧ-инфекции.

В связи с выше изложенным, диссертационное исследование Петровой Яны Константиновны, посвященное изучению эффективности клапанной бронхоблокации и определению показаний и противопоказаний для ее проведения при лечении деструктивного туберкулеза легких у пациентов с ВИЧ-инфекцией, является весьма актуальным и своевременным.

**Диссертационная работа построена** по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы по направлению исследования, описания материала и методов исследования, трех глав, отражающих результаты собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Всего 148 страниц текста.

Обзор литературы написан на основе изучения 179 источников научной литературы, в том числе 109 отечественных и 70 зарубежных. Написан чётко, чувствуется, что автор владеет проблемой, имеет собственное мнение по ряду позиций, определяет не изученные или спорные вопросы, которые составили цель данного исследования.

Обзор литературы полностью посвящен раскрытию современных возможностей лечения больных туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. Он начинается с характеристики эпидемиологической ситуации по туберкулезу и ВИЧ-инфекции в России и мире. В разделе показана масштабность проблемы туберкулеза, подчеркиваемая приведением данных о том, что каждый час в мире 300 человек умирают от этого заболевания. Обозначено 17 место Российской Федерации в списке стран с высоким бременем туберкулеза. Показан рост МЛУ-туберкулеза, значимый для России в целом. Обозначена роль ВИЧ-инфекции в поддержании резервуара туберкулезной инфекции, на пути выхода из эпидемии туберкулеза дающая прирост новых случаев заболевания и смерти от него в связи с развивающейся иммуносупрессией по причине низкой приверженности к наблюдению и лечению антиретровирусными препаратами определенных категорий граждан. Приводятся противоречивые данные об особенностях течения туберкулеза, наличии деструктивных изменений, возможности хронизации процесса, интенсивности бактериовыделения на разных стадиях ВИЧ-инфекции. Выделен Сибирский Федеральный округ с низкими темпами снижения уровня заболеваемости и смертности от туберкулеза, особенно

в ряде проблемных территорий, где неблагополучная ситуация поддерживается наслонившейся эпидемией ВИЧ-инфекции. Импонирует подход автора к написанию этой части литературного обзора, присутствует оригинальность взгляда на вполне известные и часто освящаемые вопросы с выделением нерешенных сторон проблемы туберкулеза и ВИЧ-инфекции.

Во второй части литературного обзора анализируется эффективность химиотерапии у больных туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. Высказывается однозначное мнение, что у данной когорты пациентов эффективность лечения ниже, чем у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции, и особенно высока доля лиц с летальным исходом. Рассматриваются сроки и объем антиретровирусной терапии, показано, что перспективно в плане предупреждения развития туберкулеза ее начало сразу после выявления ВИЧ. Определены антиретровирусные препараты с наиболее высокой эффективностью, позволяющие быстро снизить вирусную нагрузку и восстановить пул CD4+ клеток даже на фоне активного туберкулеза. В качестве основного метода лечения туберкулеза рассматривается химиотерапия, включение в ее состав новых противотуберкулезных препаратов способно повысить ее эффективность. Подчеркивается, что важное звено в достижении эффекта от лечения туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией является приверженность к длительной и многокомпонентной терапии, подчеркивается важность создания мотивационных установок с учетом личностных особенностей данных больных. Несмотря на все рассмотренные аспекты ведения пациентов с туберкулезом на фоне ВИЧ-инфекции автор подчеркивает их недостаточность на сегодняшний день.

Завершающий раздел обзора литературных источников раскрывает перспективы использования хирургии и клапанной бронхоблокации в комплексном лечении больных деструктивным туберкулезом лёгких, ассоциированным с ВИЧ-инфекцией. Этот раздел обзора наиболее интересен. В начале, автор проводит детальный анализ всех доступных публикаций, показывающих результаты хирургического лечения туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Приведенные работы касаются описания как больших, так и малых выборок. Делается однозначное заключение, что проведение хирургического лечения туберкулеза у больных ВИЧ имеет схожие показания с больными без ВИЧ, и в части случаев способно улучшить прогноз течения ВИЧ-

инфекции, а в случае сочетания в АРВТ имеет довольно высокую эффективность. При этом диссертант заключает, что необходимо продолжение накопления данных и проведение масштабных исследований по этому вопросу.

Далее, подробно описывается метод клапанной бронхоблокации, показания и противопоказания к его проведению при туберкулезе, приводятся результаты наиболее крупных исследований по его эффективности. Все имеющиеся разработки по использованию эндобронхиальных клапанов посвящены изолированному торакальному туберкулезу, без случаев его сочетания с ВИЧ-инфекцией. В конце данного раздела диссертант делает вывод о необходимости использования данного метода терапии у больных ВИЧ-инфекцией при наличии деструктивного специфического процесса, предполагая, что это должно способствовать повышению эффективности лечения туберкулеза.

Низкая эффективность лечения больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом и обоснование возможности использования клапанной бронхоблокации при развитии его деструктивных форм определяют актуальность и научную новизну проведенного диссертантом исследования.

Цель исследования, сформулированная автором как повышение эффективности комплексного лечения больных деструктивным туберкулёзом лёгких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, путём применения метода клапанной бронхоблокации, дает полное представление об идее исследования.

Задачи исследования полностью соответствуют поставленной цели. Вначале автор изучает клинические особенности течения туберкулеза легких у больных с ВИЧ-инфекцией, которым показана клапанная бронхоблокация. Вторая задача направлена на оценку эффективности новой тактики комплексного лечения, включающего клапанную бронхоблокацию и индивидуализированную противотуберкулезную и антиретровирусную терапию, у больных деструктивным туберкулёзом лёгких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. Следующая задача посвящена оценке динамики показателей функции внешнего дыхания при установке эндобронхиального клапана и его удалении. И последняя задача представляет собой выявление факторов, влияющих на эффективность клапанной бронхоблокации при деструктивном туберкулёзе лёгких, сочетанном с ВИЧ-инфекцией. Все задачи, поставленные автором, полностью разрешены.

Иллюстративный материал (38 таблиц, 18 рисунков), облегчает восприятие диссертации, дополняет сведения, изложенные в тексте.

Во 2-й главе представлен дизайн открытого рандомизированного контролируемого проспективного клинического исследования, с подробной характеристикой критериев включения-невключения, временных периодов, событий, анализируемых факторов, изложены методики проведения клинических, бактериологических, бронхологического, лучевых, лабораторных исследований. Восприятие дизайна исследования в целом и решения отдельных задач облегчается наличием блок-схемы. В главе подробно описываются методики проведения статистической обработки данных.

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

Наибольший интерес представляют результаты собственных исследований. Глава 3 диссертации, отражающая результаты собственных наблюдений автора, посвящена раскрытию клинических особенностей течения туберкулеза легких у больных с ВИЧ-инфекцией, которым показана клапанная бронхоблокация. Каждый третий пациент в исследовательских группах имел диссеминированный туберкулез, множественный полости деструкции, которые могли располагаться в обоих легких. Чуть более 10% пациентов были с хронической формой туберкулеза, фиброзно-кавернозным туберкулезом. В данном разрезе было бы интересным сопоставление его наличия со сроком давности ВИЧ-инфекции и уточнением ее стадии, представляется вероятным ее присоединение уже в процессе длительного и не эффективного лечения обычного туберкулеза.

В 4 главе диссертации автор дает характеристику метода клапанной бронхоблокации, приводит клинические примеры применения клапанной

бронхоблокации у больных деструктивным туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. Данная глава представляет практический интерес, позволяет врачу, осуществляющему эндоскопическое вмешательство, детально познакомиться с методикой перед ее осуществлением. Материал, представленный в разделе, может послужить основой для создания учебного пособия по рассмотренной теме. Интерес подбор клинических случаев, представленных в третьем подразделе данной главы, отражающих особенности течения туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией и возможности нового метода в их излечении.

В **5 главе** диссертации оцениваются результаты применения метода клапанной бронхоблокации в комплексном лечении больных деструктивным туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. В данной главе подробно приводятся результаты оценки функции внешнего дыхания у больных деструктивным туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, до постановки клапана или на момент включения в исследование и после удаления клапана или по завершению исследования для группы сравнения. Полученные по данному разделу результаты не только оптимистичны в плане прогноза для данной когорты пациентов, но и несомненно новы. Далее оценивается эффективность лечения туберкулеза в сравниваемых группах на основании общепринятых критериев и с учетом разработанных автором критериев. Третий раздел этой главы позволяет определить как позитивные, так и негативные факторы в плане влияния на прогноз результатов использования клапанной бронхоблокации в комплексной терапии больных деструктивным ВИЧ-ассоциированным туберкулезом, в том числе и при наличии МЛУ возбудителя заболевания. На основании приведенного анализа факторов диссертантом определяются показания и противопоказания к использованию данного метода у заявленной категории пациентов.

Все этапы исследования проведены качественно и последовательно.

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 разработан, научно обоснован и внедрен в практическую работу противотуберкулезных диспансеров метод лечения больных деструктивным туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, основанный на установке эндобронхиального клапана с целью достижения временного ателектаза сегментов или долей легкого, пораженных деструктивным процессом, применяемый в составе комплексной терапии.

Проанализированы особенности клинического течения туберкулеза легких у больных с ВИЧ-инфекцией, которым была показана клапанная бронхоблокация, они характеризовались наличием единичных или множественных полостей распада размером до 7 см, расположенных как в одном, так и в обоих легких, сохраняющимся, несмотря на проводимое лечение, бактериовыделением, в том числе с МЛУ возбудителя, IVБ стадии ВИЧ-инфекции с различным уровнем иммуносупрессии. На основании проведенного исследования впервые определен комплекс прогностических факторов, определяющих, как эффективность, так и невозможность использования клапанной бронхоблокации в комплексном лечении деструктивного туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Впервые изучена функция внешнего дыхания в ответ на установку эндобронхиального клапана у больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции, выявлено незначительное снижение объемных показателей ФВД и показателей бронхиальной проходимости, а при удалении клапана – восстановление этих показателей до исходного уровня.

Доказано, что применение нового метода повышает эффективность комплексного лечения больных деструктивным туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, увеличивая частоту и скорость прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада, что позволяет достичь значительного улучшения в 55,9 % случаев, улучшения – в 19,1 %.

**Практическая значимость** представленной работы заключается в определении показаний и противопоказаний к проведению клапанной

бронхоблокации у пациентов с деструктивным туберкулезом, сочетающимся с ВИЧ-инфекцией. При этом, установка эндобронхиального клапана рекомендована всем больным туберкулезом и ВИЧ-инфекцией с наличием деструктивных изменений, не имеющих противопоказаний, независимо от количества CD4+-лимфоцитов.

Автор научно обосновал тактику комплексного лечения пациентов с деструктивным туберкулезом при его сочетании с ВИЧ-инфекцией, которая включает помимо индивидуализированной противотуберкулезной и антиретровирусной терапии создание временного лечебного обратимого ателектаза с помощью клапанной бронхоблокации, и позволяет добиться повышения эффективности лечения туберкулеза за счет более частого прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада в более короткие сроки.

Несомненный практический интерес представляют доказательства того, что клапанная бронхоблокация наиболее эффективна у пациентов с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом при верхнедолевой локализацией туберкулезного процесса, с размерами полостей распада до 2 см в диаметре, со скудным бактериовыделением, с количеством CD4+-лимфоцитов более 250 кл/мкл, приверженных к приему антиретровирусных препаратов. Отрицательными прогностическими факторами эффективности клапанной бронхоблокации являются размеры полостей распада от 4 до 7 см, сохраняющееся умеренное и обильное бактериовыделение множественная лекарственная устойчивость и широкая лекарственная устойчивость возбудителя, уровень иммунодефицита с количеством CD4+T-лимфоцитов менее 250 кл/мкл.

Результаты исследования широко внедрены в практику работы ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулёза» Минздрава России, ГБУЗ «Забайкальский краевой клинический фтизиопульмонологический центр», г. Чита, КГБУЗ «Красноярский краевой противотуберкулезный диспансер № 1», г. Красноярск. Материалы исследования используются в учебном процессе кафедры туберкулёза ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

**Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.** Результаты исследования могут использоваться в

учреждениях противотуберкулезной службы, оказывающих помощь пациентам с туберкулезом, сочетающимся с ВИЧ-инфекцией, в фазе распада легочной ткани или с формированием каверн, в том числе множественно и широко лекарственной устойчивым вариантами заболевания, при обязательном условии наличия в учреждении эндоскопического оборудования (бронхоскопа) и специалиста эндоскописта, владеющего техникой и принципами постановки эндобронхиальных клапанов. Полученные автором данные могут использоваться в учебном процесс кафедр фтизиатрии медицинских вузов в преподавании раздела «Лечение туберкулеза», а также кафедр хирургии, осуществляющих подготовку ординаторов по специальности «Торакальная хирургия».

**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 13 научных работах, в т.ч. 9 работ в журналах, которые включены в перечень ВАК РФ для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук. Материалы диссертации достаточно широко апробированы, в том числе на научно-практических конференциях молодых ученых, посвященных Дню Российской науки (Новосибирск, 2014, 2016), на конкурсе научно-исследовательских, прикладных и организационных проектов молодых ученых, практиков и студентов «Туберкулез-минус: молодежные инновации XXI века» (Москва, 2014), на 3-м конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров (Санкт-Петербург, 2014), на международном Европейском респираторном конгрессе 2016 года (London, United Kingdom, 2016), на Всероссийской научно-практической конференции с Международным участием «Туберкулез в XXI веке: Новые задачи и современные решения» (Москва, 2017), на научно-практической конференции с Международным участием «Туберкулез: инновационные решения – от идеи до практики» (Новосибирск, 2017), на научно-практической конференции с Международным участием «Туберкулез и другие социально-значимые инфекции: научные достижения и особенности медицинской практики» (Иркутск, 2018).

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

В целом диссертация Петровой Я.К. оценивается положительно. При этом, в ходе работы над диссертацией установлено, что все пациенты, включенные в исследование, имели IVБ стадию ВИЧ-инфекции, как известно, для поздних стадий ВИЧ-инфекции более характерно атипичное течение специфического воспаления, редко или не сопровождающееся деструкцией легочной ткани, в связи с этим к диссертанту появились вопросы, не умаляющие ценности проведенного исследования:

1. Какими критериями пользовались инфекционисты при определении стадии ВИЧ-инфекции у пациентов, включенных в исследование? 2. Среди включенных в исследование пациентов встречались такие, у которых количество CD4+-лимфоцитов было более 350 кл/мкл, нет ли в данной ситуации противоречий с диагностированной стадией ВИЧ-инфекции? 3. Как Вы объясните малый стаж ВИЧ-инфекции у пациентов, включенных в исследование, и наличие поздней стадии заболевания у них?

Заданные вопросы не умаляют ценности проведенного диссертационного исследования.

### **Заключение**

Диссертационная работа Петровой Яны Константиновны на тему: «Клапанная бронхоблокация в комплексном лечении больных деструктивным туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией», 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 деструктивного туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией, в том числе при наличии МЛУ возбудителя заболевания, что имеет существенное значение для фтизиатрии.

Работа Петровой Яны Константиновны по актуальности, научной новизне, практической значимости, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 года № 842; (с изменениями в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016г. № 335), предъявляемым к

