

На _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ

директор ИГИАПО-филиал ФГБОУ
ДПО РМАНПО Минздрава России
д.м.н., профессор

Владимир Викторович Шпрах

« 03 » 12 2019 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования - филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

о научно-практической ценности

диссертации Ивановой Ольги Георгиевны

«Комплексный подход к прогнозированию вариантов течения ВИЧ-ассоциированного туберкулеза органов дыхания и совершенствование терапии», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.16 – фтизиатрия, 14.01.09 – инфекционные болезни

Актуальность темы исследования

В современных условиях, несмотря на снижение величин заболеваемости, распространенности и смертности от туберкулеза, принявшее характер стойкой тенденции, ряд особенностей эпидемиологической ситуации не позволяет считать ее благополучной. Этими особенностями являются: рост числа новых случаев туберкулеза у больных в поздних стадиях ВИЧ-инфекции, высокая летальность в данной группе больных, увеличение удельного веса туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, неудовлетворительные результаты лечения. Эффективность лечения больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом составляет 56% без ВИЧ-инфекции –

84,2%, смертность – 23,4% и 4,8%, соответственно. Учитывая, что в течение последних лет эпидемия ВИЧ-инфекции перешла в генерализованную стадию, с поражением широких слоев населения, увеличением среднего возраста заболевших, имеющих, кроме туберкулеза, ряд сопутствующих соматических и инфекционных заболеваний, поиск путей, позволяющих улучшить результаты лечения больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом, несомненно, является актуальным.

Следовательно, диссертационная работа Ивановой Ольги Георгиевны, посвященная решению проблемы повышения эффективности лечения больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с ВИЧ-инфекцией, является своевременной и актуальной.

Связь выполненной работы с планом соответствующих отраслей наук

Диссертация Ивановой О.Г. выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России по теме: «Проблема туберкулеза как коморбидного заболевания», номер государственной регистрации АААА-А15-115123110097-3, а также в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России по теме: «Клинико-морфологические и молекулярно-биологические основы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов и коморбидных состояний у взрослых и детей», номер государственной регистрации АААА-А15-115120910171-1.

Оценка новизны, достоверность и ценность полученных автором результатов.

Целью представленного диссертационного исследования является повышение эффективности лечения больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с ВИЧ-инфекцией на основе дифференцированного подхода к тактике ведения пациентов в зависимости от степени риска неблагоприятного течения заболевания и степени коморбидности. На основе комплексного анализа ряда эпидемиологических, социальных характеристик, особенностей

клинического течения, результатов иммунологического, бактериологического, молекулярно-генетического, рентгенологического обследования, эффективности противотуберкулезной и антиретровирусной терапии автором впервые доказано, что неблагоприятное течение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией связано с влиянием сочетания факторов: распространенность процесса в легких, хроническое его течение, наличие туберкулеза ЦНС, лекарственной устойчивости МБТ, в том числе -множественной. Доказано, что клинические особенности ВИЧ-инфекции у больных туберкулезом с неблагоприятным течением заболевания ассоциированы с парентеральным путем заражения ВИЧ-инфекцией, выявлением ВИЧ-инфекции у лиц, ранее состоявших на учете по поводу туберкулеза, наличием 4 В стадии ВИЧ-инфекции и дополнительных (кроме туберкулеза) вторичных заболеваний, с дефицитом массы тела, величиной вирусной нагрузки более 100 000 копий/мл, наличием активной инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барра.

Автором впервые доказано, что дефекты курации пациентов с ВИЧ-инфекцией (назначение антиретровирусной терапии при низком иммунном статусе без предшествующей химиопрофилактики туберкулеза, ранний старт антиретровирусной терапии на фоне начатой противотуберкулезной терапии) способствуют развитию воспалительного синдрома восстановления иммунитета, формированию у больного с ко-инфекцией ВИЧ/ТБ милиарного туберкулеза, туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов, осложненного лимфогенной и гематогенной диссеминацией, генерализованных форм туберкулеза. Автором установлено, что эффективность лечения больных с туберкулез-ассоциированным ВСВИС (отсутствие летальных исходов, положительная клинико-лабораторная, рентгенологическая динамика) зависит от своевременности назначения гормональной терапии и отсутствия у пациента вторичных и оппортунистических инфекций с поражением ЦНС (вирусом Эпштейна-Барра, цитомегаловирусом, токсоплазмой).

Автором впервые установлено, что в 86,0% случаев у пациентов с неблагоприятным течением туберкулеза органов дыхания и

неудовлетворительными результатами лечения выявлено сочетание однонуклеотидных замен в промоторных участках генов: G/A генотип rs1800587 гена IL1 α , G/G генотип rs1800629 гена TNF- α , G/G или G/C генотипы rs1800795 гена IL6.

Таким образом, диссертационное исследование О.Г. Ивановой обладает научной ценностью и новизной, выводы сделаны на основании достаточного числа наблюдений и адекватных методов статистической обработки.

Степень достоверности и обоснованности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в ходе исследования, обеспечивает достаточный объем (1036 случаев) и репрезентативность выборок, корректное использование современных статистических методов.

Положения, выносимые на защиту, в полном объеме отражают цель и задачи исследования, сформулированы последовательно и логично, выводы согласуются с задачами исследования.

Практические рекомендации соответствуют полученным результатам и могут быть использованы в повседневной клинической практике.

Значимость результатов для медицинской науки и клинической практики

Полученные автором данные, результаты исследований имеют научное и практическое значение, расширяют возможности теоретической и практической медицины по специальностям «фтизиатрия» и «инфекционные болезни» в решении сложнейших проблем – повышения эффективности лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, прогнозирования характера течения и результатов лечения ко-инфекции ВИЧ/туберкулез. Разработанные автором логит-регрессионная модель прогнозирования вариантов течения туберкулеза органов дыхания, «Шкала оценки риска неблагоприятного течения туберкулеза органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией», «Шкала оценки риска низкой приверженности пациента лечению» и алгоритм выбора тактики ведения и пути коррекции комплексной (противотуберкулезной, антиретровирусной,

патогенетической) терапии позволяют оптимизировать лечебный процесс, формируя индивидуальную тактику ведения пациентов с учетом динамических изменений результатов иммунологических, клинических, рентгенологических методов обследования, а также степени коморбидности. Результаты исследования внедрены в клиническую практику противотуберкулезных учреждений г. Омска, что способствовало повышению эффективности лечения туберкулеза по критерию «прекращение бактериовыделения» на 26,2 %, по критерию «закрытие полости распада» – на 34,4 %. Материалы диссертации используются в учебном процессе при освоении образовательных программ специалитета, ординатуры, аспирантуры, дополнительного последипломного образования на кафедре фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России и на кафедре туберкулеза ФПК и ППВ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

Результаты диссертационного исследования имеют важное практическое значение, они могут и должны быть внедрены в работу противотуберкулезных учреждений. Положения диссертации могут быть использованы в учебном процессе кафедр фтизиатрии, инфекционных болезней в образовательных программах специалитета, ординатуры, аспирантуры, дополнительного последипломного образования по специальностям «Лечебное дело», «Фтизиатрия», «Инфекционные болезни», при изучении тем «Туберкулез и ВИЧ-инфекция», «Лечение туберкулеза», «Лечение ВИЧ-инфекции».

Оценка содержания диссертации и ее завершенность

Диссертационное исследование является завершенной научно-квалификационной работой, оформленной в соответствии с требованиями, предъявляемыми к докторским диссертациям. Диссертация изложена на 316 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы,

главы с описанием материала и методов исследования, 5 глав, представляющих результаты собственных наблюдений, главы обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 436 источниками, из которых 177 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы 82 таблицами и 7 рисунками, которые дают полную информацию о проведенном исследовании. Последовательность глав соответствует решаемым задачам. Выводы и положения, выносимые на защиту, сформулированы корректно и логично следуют из основных результатов проведенных исследований. К достоинствам работы нужно отнести использование для получения новых знаний современных методов статистического анализа, диагностических технологий и многостороннее рассмотрение проблемы.

Публикации. По теме диссертации опубликованы 34 научные работы, в том числе 27 статей в научных журналах, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и доктора наук, из них – 14 статей в журналах, входящем в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

Соответствие содержания диссертации паспорту научной специальности, по которой она рекомендуется к защите.

Содержание диссертационной работы соответствует паспорту специальности 14.01.16 – фтизиатрия, а именно пункту 1 - «Патогенез туберкулеза, изучение свойств возбудителя микобактерий туберкулеза, взаимодействие возбудителя туберкулеза и организма больного, методы выявления микобактерий туберкулеза, иммунологические, генетические, патоморфологические, биохимические, патофизиологические изменения в организме больных в процессе болезни и лечения», пункту 2 - «Клинические проявления туберкулеза органов дыхания у взрослых, нарушения функции органов дыхания и других органов и систем при туберкулезе, туберкулез с

сопутствующими заболеваниями, диагностика туберкулеза органов дыхания с использованием клинических, лабораторных, лучевых, бронхолегочных и других методов исследования, дифференциальная диагностика туберкулеза органов дыхания и других заболеваний легких» и пункту 3 - «Лечение туберкулеза органов дыхания: химиотерапия, патогенетическая терапия».

Также содержание диссертационной работы соответствует паспорту специальности 14.01.09 – инфекционные болезни, а именно пункту 2 – «Клинические проявления инфекционного процесса, повреждения и нарушения функции различных органов и систем, особенности течения заболевания во всех возрастных группах, в различных условиях окружающей среды и в сочетании с другими болезнями; прогнозирование течения инфекционного заболевания и его исходов»; пункту 4 – «Лечение инфекционных болезней: этиотропная, патогенетическая терапия».

Соответствие автореферата содержанию диссертации. Автореферат изложен на 43 страницах, полностью отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями.

Замечания и вопросы по содержанию работы

Принципиальных замечаний по диссертации нет. В ходе анализа диссертации к диссертанту появились вопросы, не умаляющие значимости работы:

1. Чем Вы объясняете высокий удельный вес больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции с отрицательными и сомнительными результатами туберкулиновых проб?

2. Хотелось бы уточнить, какие и сколько противотуберкулезных препаратов входили в «индивидуальные» схемы лечения и к какому модифицированному режиму их можно отнести?

3. Каково Ваше отношение к назначению гормональной терапии у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, в том числе в сочетании с другими ВИЧ-ассоциированными инфекциями? Какова эффективность лечения при

своевременном назначении гормональной терапии, какие препараты, дозировки и длительность лечения используются?

4. Каково Ваше мнение - можно ли считать прогрессированием туберкулеза появление новых локализаций туберкулеза в органах с усилением воспалительной реакции или проявлением воспалительного синдрома восстановления иммунной системы?

Заключение

Диссертация Ивановой Ольги Георгиевны «Комплексный подход к прогнозированию вариантов течения ВИЧ-ассоциированного туберкулеза органов дыхания и совершенствование терапии», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.16 – фтизиатрия и 14.01.09 – инфекционные болезни, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, содержится решение актуальной научной проблемы - повышения эффективности лечения больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с ВИЧ-инфекцией на основе дифференцированного подхода к тактике ведения пациентов в зависимости от степени риска неблагоприятного течения заболевания, имеющей существенное научное и практическое значение для развития фтизиатрии и инфекционных болезней.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов диссертационная работа Ивановой О.Г. соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 года № 842 с изменениями в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.16 фтизиатрия и 14.01.09 – инфекционные болезни.

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на заседании кафедры туберкулеза и инфекционных болезней ИГМАПО - филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России «27» ноября 2019 г. протокол № 9.

Отзыв составил:
заведующий кафедрой
туберкулеза и инфекционных
болезней ИГМАПО - филиала
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России доктор
медицинских наук, доцент

Зоркальцева Елена
Юльевна



Иркутская государственная
медицинская академия
последипломного образования –
филиал федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения
дополнительного
профессионального образования
«Российская медицинская
академия последипломного
образования» Министерства
здравоохранения Российской
Федерации, 664049, г. Иркутск,
мкр. Юбилейный, д. 100,
телефон 8 (3952) 46-53-26,
адрес электронной почты:
irkmapo@irk.ru

Отзыв составил:
доцент кафедры туберкулеза и
инфекционных болезней
ИГМАПО - филиала ФГБОУ ДПО
РМАНПО Минздрава России
кандидат медицинских наук,
доцент

Н.К. Боброва



Иркутская государственная
медицинская академия
последипломного образования –
филиал федерального

государственного бюджетного
образовательного учреждения
дополнительного
профессионального образования
«Российская медицинская
академия последипломного
образования» Министерства
здравоохранения Российской
Федерации, 664049, г. Иркутск,
мкр. Юбилейный, д. 100,
телефон 8 (3952) 46-53-26,
адрес электронной почты:
irkmapo@irk.ru

Подпись д. м. н., доцента
Зоркальцевой Е.Ю., к.м.н. доцента
Бобровой Н.К. заверяю
Ученый секретарь ИГМАПО
филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России д. м. н.,
профессор

