

ОТЗЫВ

официального оппонента, заведующего кафедрой фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора Бородулиной Елены Александровны на диссертацию Ивановой Ольги Георгиевны на тему: «Комплексный подход к прогнозированию вариантов течения ВИЧ-ассоциированного туберкулеза органов дыхания и совершенствование терапии», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.16 – фтизиатрия, 14.01.09 – инфекционные болезни

Актуальность исследования. В последние годы в России определяется четкая тенденция к снижению заболеваемости и распространенности туберкулеза в общей популяции населения, но при этом наблюдается неуклонный прирост как абсолютного числа случаев коморбидной патологии ВИЧ/туберкулез, так и их доли в структуре заболевания. Закономерность подобного явления объясняется, прежде всего, преимущественным распространением этих заболеваний среди одних и тех же групп населения по социальным факторам риска и особенностям иммунных механизмов заболевания. Напряженность эпидемической ситуации обостряется распространением множественной и широкой устойчивости возбудителя и низкими результатами лечения данной категории больных. На сегодняшний день туберкулез чаще других сопутствующих заболеваний является причиной смерти у больных ВИЧ-инфекцией. Сочетание туберкулеза и ВИЧ-инфекции продолжает оставаться самой актуальной проблемой сегодняшнего дня как для фтизиатров, так и для инфекционистов. Именно эти проблемы и легли в основу диссертации Ивановой Ольги Георгиевны. Работа направлена на повышение эффективности лечения больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с ВИЧ-инфекцией и решению проблемы путем комплексного подхода к прогнозированию вариантов течения ВИЧ-ассоциированного туберкулеза органов дыхания и выбора тактики ведения пациентов в зависимости от

степени риска неблагоприятного течения заболевания. Работа является актуальной и своевременной.

Диссертационная работа построена по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, пяти глав, отражающих результаты собственных наблюдений, главы, посвященной обсуждению результатов исследования, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, списка сокращений, условных обозначений, иллюстративного материала. Работа изложена на 316 страницах машинописного текста, иллюстрирована 82 таблицами и 7 рисунками.

Обзор литературы состоит из 7 разделов, три раздела посвящены эпидемиологической ситуации, как отдельно по туберкулезу и ВИЧ-инфекции, так и коинфекции ВИЧ/ТБ в мире, России, Сибирском Федеральном округе и Омской области – регионе, на материале которого выполнялось исследование. Проблема коморбидности ТБ/ВИЧ четко обозначена. Четвертый раздел обзора представляет анализ литературных данных по особенностям клинического течения и диагностики сочетанной патологии, показывает сочетание с другими заболеваниями (коморбидность и мультиморбидность). Отдельно раздел посвящен изучению эффективности лечения ВИЧ/ТБ на современном этапе. Диссертант, анализируя публикации отечественных и зарубежных авторов, обращает внимание на неоднородность и противоречивость мнений по этому вопросу. В разделе представлена информация о влиянии сопутствующей соматической патологии, лекарственной устойчивости возбудителей (МБТ, ВИЧ), отдельных наследственных механизмов (полиморфизм генов про- и противовоспалительных цитокинов), нежелательных явлений противотуберкулезной и антиретровирусной терапии на эффективность комплексного лечения. Автор отметил, что во всех работах отмечается низкая приверженность пациента лечению и выполнению врачебных рекомендаций, что диктует необходимость разработки новых способов ее преодоления. В разделе, посвященном диагностике и особенностям лечения синдрома

восстановления иммунной системы (СВИС) при ВИЧ/ТБ раскрываются существующие на сегодняшний день проблемы своевременной диагностики этого феномена, адекватной терапии и профилактики. В разделе «Прогнозирование характера течения и исходов туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией» диссертант отмечает что эта задача остается не решенной.

Для написания обзора литературы диссертант использовал 436 источников, из которых 177 зарубежных. Надо отметить, что в списке литературы представлены в основном работы последних 3-5 лет, большинство - это высокорейтинговые специализированные журналы, что показывает профессионализм автора, как ученого. Возможно, что обзор можно было сделать и меньше, но учитывая 2 шифра работы, это оправдано. Текст хорошо структурирован, чувствуется, что автор хорошо владеет проблемой, выделяя малоизученные или спорные вопросы, которые и легли в основу работы.

Цель исследования - 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. Задачи соответствуют поставленной цели, предвосхищая этапы исследования. Вначале автор анализирует основные социально-демографические, эпидемиологические, клинические, рентгенологические характеристики и эффективность лечения туберкулеза органов дыхания в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Затем изучаются особенности ВИЧ/ТБ в зависимости от варианта течения (благоприятный, неблагоприятный). Далее выделяется глава по изучению СВИС у больных ВИЧ/ТБ, оцениваются результаты антиретровирусной терапии и выделены факторы, связанные с недостаточной ее эффективностью. Также диссертант изучает частоту встречаемости полиморфизма генов $TNF\alpha$, $IL1\alpha$, $IL6$, их сопряженность и связь с неблагоприятным течением, выделив основные факторы, и разработав модель прогнозирования неблагоприятного варианта течения заболевания у данной

категории пациентов и, на ее основе - шкалу оценки риска неблагоприятного течения и алгоритм выбора тактики ведения и пути коррекции комплексной (противотуберкулезной, антиретровирусной, патогенетической) терапии больных ВИЧ/ТБ. В заключении проводится оценка эффективности внедрения в практическую деятельность предложенного алгоритма. Всего автором поставлено 8 задач.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» представлена общая и клиническая характеристика больных, методы исследования и статистической обработки. Работа выполнялась в соответствии с комплексными темами, имеющими номер государственной регистрации. Глава представлена на 40 страницах, где подробно представлен дизайн каждого этапа исследования с подробной характеристикой критериев включения/исключения, критериев (благоприятный, неблагоприятный) вариантов течения заболевания. Дополнительно даны схемы дизайна этапов исследования. В главе представлено описание клинических, бактериологических, лабораторных, молекулярно-генетических, лучевых, иммунологических методов исследования, даны основные характеристики анализируемых групп пациентов, режимов химиотерапии туберкулеза и антиретровирусной терапии, методов контроля эффективности комплексного лечения пациентов. Подробно описаны методы статистической обработки данных. Единственное, что можно отметить, в главах представлена группа изучения и группа сравнения, но при этом далее группы делятся еще не раз в зависимости от задач, не меняя название. Это вносит некоторое напряжение. Например, в главе 4, основная группа делится в зависимости от исхода опять же на основную и группу изучения, что вносит путаницу. Следовало обозначить, например, на 1А и 1Б подгруппы.

Третья глава относится к результатам собственного исследования и посвящена особенностям клинического течения и эффективности лечения туберкулеза органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией. Сформировано 2

группы. 1-я группа (группа изучения) – 459 пациентов ВИЧ/ТБ, 2 группа, (группа сравнения) – 577 пациентов ТБ. Автором на однофакторном анализе продемонстрировано, что низкая адаптация в обществе больных ВИЧ/ТБ (отсутствие специального образования, постоянного места работы, семьи) на фоне интенсивного употребления психоактивных веществ обуславливает низкую приверженность к лечению. На фоне иммуносупрессии в первой группе отмечается распространенность процесса, генерализация с поражением 2 и более органов, интоксикационный синдром, дыхательная и сердечная недостаточности, обилие сопутствующих вторичных и оппортунистических заболеваний по сравнению со второй группой. При этом автор отмечает, что несмотря на большую тяжесть процесса в первой группе, распад легочной ткани и бактериовыделение бывают реже, но при этом множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) диагностируется чаще. У больных в первой группе преобладали жалобы неспецифического характера, это потеря веса и одышка, когда в группе с ТБ кашель с выделением мокроты встречался достоверно чаще. Автор отмечает более низкую информативность диагностических тестов в группе ВИЧ/ТБ. Надо отметить, что полученные данные соответствуют исследованиям из многих регионов, поэтому клиницист оказывается в непростой диагностической ситуации. Для изучения эффективности химиотерапии проводится сравнительный анализ применяемых режимов по группам. В основной группе достоверно чаще применялись 3 режим, индивидуализированный режим, чаще было изменение режима в связи с получением новых данных о лекарственной устойчивости (ЛУ). Выявлено, что в группе изучения почти у каждого четвертого (24,5%) был отрыв от лечения, при этом неблагоприятные побочные реакции отмечались чаще в группе сравнения, а аллергические реакции в основной группе. Этот факт автор объясняет большей привязанностью к лечению в группе сравнения. Насколько правомочно такое заключение (чем лучше лечишься, тем больше шанс иметь побочные реакции) стоит подумать. Сравнительный анализ по группам,

проведенный только для лиц, приверженных к лечению, возможно показал бы другой результат, а если такой же, то стоило бы подумать о влиянии фактора наличия ВИЧ, так как именно на этом факторе формировались группы. Из побочных реакций нейротоксические реакции чаще были в первые два месяца в группе сравнения, через четыре месяца встречались с одинаковой частотой в обеих группах. В основной группе чаще был лекарственный гепатит, который чаще развивался через 4 недели от начала приема ПТП, токсическая кардиомиопатия через 2 месяца. Данные реакции также объясняются применением антиретровирусной терапии на фоне противотуберкулезного лечения. Наличие побочных реакций – это одна из причин отрыва от лечения и низкой приверженности. Средняя продолжительность стационарного лечения на 29,5% превышает группу сравнения.

При оценке срока закрытия полостей и прекращения бактериовыделения каких-либо особенностей не отмечено, хотя часть пациентов в группе изучения умерли до проведения контрольного рентгенологического исследования. В целом же в группе изучения отмечались более низкие результаты лечения. В данной главе при оценке не хватает анализа исключительно по выборке с изначально имеющимися деструкциями и бактериовыделением, что могло дать более четкое дополнение.

В 4-й главе представлен анализ влияния ряда социальных, эпидемиологических, медицинских факторов на течение заболевания. Представлены для сравнения группы: основная – с неблагоприятным течением, сравнения – благоприятное течение, построенные из 1 группы больных ВИЧ/ТБ. В критерий «Неблагоприятное течение» авторы внесли критерии отсутствие динамики, сохраняющееся бактериовыделение, летальный исход и прогрессирование процесса. Один критерий вызывает сомнение отсутствие клинико-рентгенологической динамики для случаев без бактериовыделения и деструкции легочной ткани (этот критерий стоило убрать или показать как подтверждался туберкулез). Показана общность факторов для обеих групп, в

общем выявить реально значимые факторы автору не удалось, даже выделенные автором возраст 18-24 года, отсутствие семьи, образование, неблагоустроенное жилье и потребление инъекционных наркотиков трудно назвать определяющими. Даже гепатиты не имели отличий в группах.

Именно в этой главе отдельно представлена характеристика специфического процесса при выявлении заболевания на начало обследования. В первой группе достоверно чаще генерализованный процесс с поражением ЦНС в 10,9%. При изучении характеристик туберкулезного процесса (таблица 42), по формам туберкулеза значимых отличий нет. В большинстве современных работ отмечено, что у больных ВИЧ/ТБ чаще формируется диссеминированный, милиарный туберкулез, в группах диссеминированный был в равной доле 15-16%, милиарный в 3 раза чаще с неблагоприятным исходом, но достоверности этот факт не показал. Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, туберкулезный плеврит чаще были в группе сравнения. Изначально основная группа характеризуется худшими характеристиками: большим объемом поражения, чаще распадом легочной ткани и почти в два раза чаще бактериовыделением, особенно методом скопии, ЛУ. Это наводит на мысль о несвоевременном выявлении туберкулеза или позднем обращении и возможно предшествующем лечении в непрофильных лечебных учреждениях. Так именно в этой группе есть пациенты с фиброзно-кавернозным (21,4%), кавернозным и цирротическим туберкулезом, при отсутствии таких случаев в группе сравнения. При изучении давности заболевания, в основной группе отмечено, что впервые выявленный туберкулез был только в 38,3% и больных с давностью заболевания более двух лет на 24,8% чаще. В результате получены факторы, связанные с неблагоприятным течением ВИЧ/ТБ: распространенность процесса с поражением более двух долей легкого, наличие туберкулеза ЦНС, ЛУ МБТ, МЛУ. При характеристике ВИЧ-инфекции в группах, особых отличий не отмечается, кроме того, что в группе с благоприятным исходом ВИЧ больше чем в половине случаев была выявлена до туберкулеза. Вопрос проводилась ли

им химиопрофилактика? В случае неблагоприятного исхода, ВИЧ в 36,7% выявлялась одновременно с туберкулезом, при этом также чаще в этой группе пациенты имели сопутствующую патологию, имея от одного до пяти и более вторичных заболеваний, достоверно чаще грибковые заболевания (22%). В результате подробного изучения автор выделил факторы, связанные с неблагоприятным течением заболевания: парентеральный путь заражения ВИЧ, туберкулез в анамнезе, наличие более двух оппортунистов, дефицит массы тела, активная ВЭБ инфекция, вирусная нагрузка более 100тыс. копий/мл. Эти данные согласуются с работами многих авторов. В главе представлены особенности антиретровирусной терапии, комбинации антиретровирусных препаратов, наиболее часто назначаемых пациентам анализируемых групп, структура осложнений антиретровирусной терапии. В главе подробно отражена информация о времени начала развития синдрома восстановления иммунитета (СВИ). Автором доказано, что негативное влияние на течение и исход ВСВИС оказывали сочетание у пациента туберкулеза, оппортунистических инфекций с поражением ЦНС; развитие анэозинофилии, анемии, лейкопении, обусловленных приемом антиретровирусных препаратов на фоне бурно протекающих воспалительных процессов, дефекты лечения ВСВИС (несвоевременное назначение преднизолона), величина вирусной нагрузки к моменту начала АРВТ 320 420–826 046 РНК копий ВИЧ/мл. На основе результатов анализа социальных, эпидемиологических, клинических характеристик пациентов, включенных в исследование, особенностей химиотерапии туберкулеза и антиретровирусной терапии отобраны факторы, оказывающие значимое влияние на течение ВИЧ-ассоциированного туберкулеза органов дыхания, с помощью процедуры бинарной логистической регрессии создана модель прогнозирования вариантов течения туберкулеза органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией, представленная в главе.

Пятая глава посвящена оценке влияния полиморфизма генов цитокинов на течение заболевания и результаты лечения больных туберкулезом органов

дыхания. В главе представлена частота встречаемости полиморфизма генов фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α), интерлейкина 1 альфа (IL1 α), интерлейкина 6 (IL6) в группах в зависимости от исхода, контролем была группа условно здоровых лиц. Автор на основе полученных данных высказал предположение, что риски неблагоприятных исходов повышаются при определенном полиморфизме генов цитокинов, так у 86,0% пациентов с неблагоприятным течением туберкулеза имеет место сочетание однонуклеотидных замен в промоторных участках генов: G/A генотип rs1800587 гена IL1 α , G/G генотип rs1800629 гена TNF- α , G/G ($p=0,016$) или G/C генотипы rs1800795 гена IL6.

В шестой главе автором представлен процесс создания шкалы оценки риска неблагоприятного течения туберкулеза органов дыхания и оценки ее прогностических возможностей. Удачно дополняют главу приведенные клинические примеры. Кроме этого автором представлен вариант шкальной модели для оценки риска низкой приверженности пациента лечению и алгоритм выбора тактики ведения и коррекции комплексной терапии у больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с ВИЧ-инфекцией, разработанный на основе результатов, полученных в ходе диссертационного исследования.

В 7 главе диссертации автор показывает опыт внедрения в практическую деятельность противотуберкулезных учреждений шкалы оценки риска неблагоприятного течения туберкулеза органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией и алгоритма выбора тактики и пути коррекции комплексной (противотуберкулезной, антиретровирусной, патогенетической) терапии, повысившие эффективность лечения по основным критериям «закрытие полостей» и «прекращение бактериовыделения».

Обсуждение результатов проведено корректно, сопоставляются собственные данные с полученными ранее отечественными и зарубежными учеными, что отражает суть работы и обеспечивает фундаментальность и практическую направленность результатов.

Методология выполнения работы соответствует современным требованиям, исследование на запланированных этапах осуществлялось методами, позволяющими сделать соответствующие выводы.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации определяется адекватной постановкой задач исследования, которые позволили раскрыть все необходимые аспекты цели работы. Достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в ходе исследования, обеспечивается достаточным объемом и репрезентативностью выборок, корректным использованием современных статистических методов.

Положения, выносимые на защиту, логичны, последовательны, отражают цель и задачи исследования, выводы полностью согласуются с задачами исследования.

Практические рекомендации сформулированы в соответствии с полученными результатами и могут быть использованы в реальной клинической практике.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации. Автор доказал, что неблагоприятное течение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией ассоциировано с сочетанием таких факторов, как распространенность процесса в легких, его хроническое течение, наличие туберкулеза ЦНС, лекарственной устойчивости МБТ, в том числе, множественной. Доказано, что клинические особенности ВИЧ-инфекции у больных туберкулезом с неблагоприятным течением заболевания связаны с парентеральным путем заражения ВИЧ-инфекцией, туберкулезом в анамнезе, наличием 4 В стадии ВИЧ-инфекции, вторичных заболеваний, дефицитом массы тела, величиной вирусной нагрузки более 100 000 копий/мл, с наличием активной ВЭБ-инфекции.

Наличие у больного ВИЧ/ТБ анэозинофилии, анемии и лейкопении в процессе лечения обусловлено развитием воспалительного синдрома

восстановления иммунитета и автор предлагает шире назначать гормональную терапию.

Установлено, что с неблагоприятным течением туберкулеза органов дыхания ассоциировано сочетание однонуклеотидных замен в промоторных участках генов: G/A генотипа rs1800587 гена IL1 α , G/G генотипа rs1800629 гена TNF- α , G/G или G/C генотипа rs1800795 гена IL6 с высокой частотой (86 %).

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов. Результаты, полученные автором в ходе диссертационного исследования, подтвердили существующие представления об особенностях клинического течения ВИЧ-ассоциированного туберкулеза, на примере Омской области, внося дополнительные данные о причинах развития и неблагоприятного течения ВСВИС. Разработанная «Шкала оценки риска неблагоприятного течения туберкулеза органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией» и алгоритм выбора тактики ведения и пути коррекции комплексной (противотуберкулезной, антиретровирусной, патогенетической) терапии внесли вклад в лечебно-диагностический процесс, позволяющей персонализировать ведение пациентов с учетом имеющихся особенностей пациента. Внедрение способствовало повышению эффективности лечения туберкулеза по критерию «прекращение бактериовыделения» на 26,2 %, по критерию «закрытие полости распада» – на 34,4 %. Из моих предложений, авторам оформить интеллектуальную собственность (патент) на данную методику.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.

Результаты исследования предлагаются к использованию в практической деятельности противотуберкулезных учреждений, в учебном процессе при реализации образовательных программ высшего и дополнительного профессионального образования по специальностям «Лечебное дело»,

«Фтизиатрия», «Инфекционные болезни» на кафедрах фтизиатрии и инфекционных болезней.

Личный вклад автора заключается в планировании, организации и проведении исследования, статистической обработке материала, и написания по результатам самой диссертации.

Основные положения диссертации изложены в 34 научных работах, в том числе, 27 статей в журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора наук, в том числе 14 статей в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus). Материалы диссертации широко апробированы на ежегодных Национальных конгрессах по болезням органов дыхания и Национальной ассоциации фтизиатров, на конференциях различного уровня. Для подтверждения новизны, не хватает объектов интеллектуальной собственности, что автор возможно сделает в перспективе.

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

В целом диссертация Ивановой О.Г. оценивается положительно. При этом в ходе оценки диссертации есть вопрос к диссертанту:

1. Как Вы объясните формирование ФКТ в группе больных ВИЧ/ТБ в группе с неблагоприятным исходом? Что служило причиной смерти в таких случаях: туберкулез или ВИЧ-инфекция?
2. При изучении синдрома восстановления иммунной системы, к какой специальности Вы больше отнесете вопросы предупреждения и лечения – фтизиатрии или инфекционным болезням?

Заданные вопросы не умаляют ценности проведенного исследования.

Заключение

Диссертационная работа Ивановой Ольги Георгиевны на тему: «Комплексный подход к прогнозированию вариантов течения ВИЧ-

ассоциированного туберкулеза органов дыхания и совершенствование терапии», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.16 – фтизиатрия, 14.01.09 – инфекционные болезни, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненного автором исследования предлагается решение актуальной и важной 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, что имеет существенное значение как для фтизиатрии, так и инфектологии.

Работа Ивановой Ольги Георгиевны по актуальности избранной темы, степени обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, их достоверности и новизне соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней Постановления правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.16 – фтизиатрия и 14.01.09 – инфекционные болезни.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой

фтизиатрии и пульмонологии

ФГБОУ

ВО

«Самарский

государственный

медицинский

университет» Минздрава России

доктор медицинских наук (14.01.16

фтизиатрия), профессор

почтовый адрес: 443099, г. Самара

ул. Пионерская, д. 48, СамГМУ

кафедра фтизиатрии

пульмонологии, тел: 8-846-332-57-35

адрес электронной почты:

borodulinbe@yandex.ru

06.12.2019

Елена Александровна Бородулина

