

О Т З Ы В

официального оппонента 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 определяется сохраняющейся напряженностью эпидемиологической ситуации по туберкулезу, характеризующейся увеличением доли больных ВИЧ-инфекцией среди заболевших, высокой частотой случаев заболевания туберкулезом с множественной и широкой устойчивостью возбудителя, неудовлетворительными результатами лечения данной категории больных. Эффективность лечения больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией составляет 56%, смертность – 23,4%. Следует отметить, что последнее десятилетие характеризуется «постарением» контингента больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом, что сопровождается присоединением к уже имеющимся болезням ряда соматических, инфекционных, онкологических заболеваний, характеризующихся полиморфизмом клинических проявлений, создающих трудности для своевременной диагностики и лечения жизнеугрожающих состояний, а также – проблему взаимовлияния лекарственных средств, входящих в состав базисной терапии этих заболеваний и полипрагмазии. В связи с этим, диссертационная работа О.Г. Ивановой, посвященная решению проблемы повышению эффективности лечения больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с ВИЧ-инфекцией, является весьма актуальной и своевременной.

Целью исследования явилось 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. Для достижения цели было сформулировано 8

задач, соответствующих основным разделам диссертационного исследования.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Методология выполнения работы соответствует современным требованиям и принципам доказательной медицины, на каждом из запланированных этапов для проведения исследования использованы адекватные методы, позволяющие реализовать поставленные задачи и сделать соответствующие выводы. Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в ходе исследования, обеспечивается достаточным объемом и репрезентативностью выборок, корректным использованием современных статистических методов.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации. Автором впервые доказано, 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, выявлением ВИЧ-инфекции у лиц, ранее состоявших на учете по поводу туберкулеза, наличием 4В стадии ВИЧ-инфекции и дополнительных (кроме туберкулеза) вторичных заболеваний, с дефицитом массы тела, с величиной вирусной нагрузки более 100000 копий/мл, с наличием активной ВЭБ-инфекции.

Автором впервые доказано, что наличие у пациента с ко-инфекцией (ВИЧ/туберкулез) милиарного туберкулеза, туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов, осложненного лимфогенной и гематогенной диссеминацией, генерализованного туберкулеза, анэозинофилии, анемии и

лейкопении с высокой вероятностью обусловлено дефектами ведения пациентов с ВИЧ-инфекцией и развитием воспалительного синдрома восстановления иммунной системы (ВСВИС). Доказано, что эффективность лечения больных с туберкулез-ассоциированным ВСВИС зависит от своевременности назначения гормональной терапии и отсутствия у пациента вторичных и оппортунистических инфекций с поражением ЦНС (ВЭБ, ЦМВ, токсоплазменной, туберкулезной этиологии).

Впервые установлено, что у 86% пациентов с неблагоприятным течением туберкулеза органов дыхания и низкой эффективностью лечения 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 или G/C генотипы rs1800795 гена IL6.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов. Результаты, полученные автором в ходе диссертационного исследования, способствуют более глубокому пониманию особенностей клинического течения ВИЧ-ассоциированного туберкулеза, причин развития и неблагоприятного течения туберкулез-ассоциированного ВСВИС, способов прогнозирования характера течения и результатов лечения ко-инфекции ВИЧ/туберкулез. Разработанные автором «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 лечебно-диагностический процесс, формировать индивидуальную тактику ведения пациентов с учетом изменяющихся в процессе наблюдения за больным иммунологических и клинических показателей, а также степени коморбидности. Внедрение данных разработок способствовало повышению эффективности лечения туберкулеза по критерию «прекращение бактериовыделения» на 26,2%, по

критерию «закрытие полости распада» – на 34,4%.

Личный вклад автора. Материал, представленный в диссертации, собран, обработан, проанализирован и интерпретирован лично автором.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 316 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 5 глав собственных исследований, обсуждения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 436 источников, в том числе 259 отечественных и 177 зарубежных, списка сокращений и условных обозначений. Работа иллюстрирована 82 таблицами и 7 рисунками.

Во Введении обоснована актуальность темы диссертационного исследования, сформулированы цель, задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту, апробация результатов, внедрение результатов исследования, публикации, а также сведения о структуре и объеме диссертации.

В Обзоре литературы диссертантом представлен динамический сравнительный анализ международных, отечественных и региональных данных по заявленным к изучению аспектам работы (ко-инфекция ВИЧ/туберкулез) в диапазоне последнего десятилетия, в том числе за тот временной период, который изучался автором в Омской области. Первые три раздела обзора литературы посвящены оценке эпидемиологической ситуации по туберкулезу, ВИЧ-инфекции и ко-инфекции ВИЧ/туберкулез в мире, РФ, Сибирском Федеральном округе и Омской области, основные тенденции развития эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции, характеристике современных особенностей развития эпидемического процесса при ко-инфекции ВИЧ/ туберкулез. Автором дан подробный анализ особенностей клинических проявлений сочетанной патологии, показано, что в современных условиях, при увеличении возраста пациентов с коинфекцией

ВИЧ/туберкулез, на течение сочетанного заболевания нередко негативную роль оказывает прогрессирование сопутствующих заболеваний, развившихся на поздних стадиях ВИЧ-инфекции оппортунистических заболеваний, нежелательные явления противотуберкулезной и антиретровирусной терапии и их отдаленные последствия. В разделе, посвященном анализу эффективности лечения ко-инфекции (ВИЧ/туберкулез) на современном этапе и факторов, оказывающих влияние на успех сочетанной терапии и исход заболевания, диссертант обращает внимание на неоднородность и противоречивость мнений по этому вопросу, представляет исчерпывающую информацию о влиянии сопутствующей соматической патологии, лекарственной устойчивости возбудителей (МБТ, ВИЧ), нежелательных явлений противотуберкулезной и антиретровирусной терапии, отдельных наследственных механизмов (полиморфизм генов про- и противовоспалительных цитокинов) на эффективность комплексного лечения ко-инфекции. Автор подчеркивает, что, основным предиктором неэффективности лечения является низкая приверженность пациента лечению и выполнению врачебных рекомендаций, что требует разработки новых способов ее преодоления. В отдельном разделе обсуждаются проблемы своевременной диагностики, адекватной терапии и профилактики развития туберкулез-ассоциированного ВСВИС. В заключительном разделе диссертантом проведен анализ работ, посвященных проблеме прогнозирования характера течения и исходов туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. Отмечается, что в имеющихся работах авторы выделяют отдельные клинические, либо эпидемиологические, либо психологические факторы, или же комплекс клинико-лабораторных данных, оказывающих влияние на эффективность лечения (как правило, на стационарном этапе лечения), но не представлена классификация степеней риска, рекомендации нередко носят эмпирический характер и малоприменимы в повседневной клинической практике, что позволяет считать задачу прогнозирования

характера течения туберкулеза органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией не решенной в полном объеме и требующей дальнейшего изучения.

В Главе 2 представлены дизайн каждого этапа исследования, характеристика критериев включения/исключения, критериев вариантов течения заболевания (благоприятный, неблагоприятный). Блок-схемы дизайна этапов исследования значительно облегчают восприятие материала, изложенного в главе. Автором дано описание использованных клинических, бактериологических, лабораторных, молекулярно-генетических, лучевых, иммунологических методов исследования, характеристики анализируемых групп, режимов химиотерапии туберкулеза и антиретровирусной терапии, методов контроля эффективности комплексного лечения. Подробно описана методика статистической обработки данных.

Глава 3 посвящена анализу особенностей клинического течения и химиотерапии туберкулеза органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией. Автором убедительно продемонстрировано, что причинами несвоевременного выявления туберкулеза и низких результатов его лечения у больных ВИЧ-инфекцией является слабая адаптированность в обществе, деградация личности на фоне интенсивного употребления психоактивных веществ, обуславливающие низкую приверженность пациентов лечению и выполнению врачебных рекомендаций. Особенности клинического течения туберкулеза на фоне иммуносупрессии (распространенность процесса, генерализация, с поражением 2 и более органов и систем, выраженность интоксикационного синдрома, дыхательной и сердечной недостаточности, обилие сопутствующих вторичных и оппортунистических заболеваний) требуют от лечащего врача развития умения быстро принимать решение в непростой диагностической ситуации и выбрать, зачастую, единственно возможный путь коррекции имеющихся нарушений.

В Главе 4 дан анализ влияния отдельных социальных, эпидемиологических, медицинских факторов, клинических характеристик

туберкулеза и ВИЧ-инфекции на течение ко-инфекции. Автором дано структура, особенности клинических проявлений, диагностики и лечения сопутствующих и вторичных заболеваний, оппортунистических инфекций, представлены комбинации антиретровирусных препаратов, наиболее часто назначаемых пациентам анализируемых групп, дана структура нежелательных явлений противотуберкулезной и антиретровирусной терапии. В главе подробно отражена информация о сроках манифестации синдрома восстановления иммунитета относительно даты начала антиретровирусной терапии, показаны клинические особенности СВИ в зависимости от варианта течения заболевания (благоприятный, неблагоприятный), даны отдельные характеристики ВИЧ-инфекции, длительность антиретровирусной терапии у пациентов с благоприятным и неблагоприятным течением и исходом СВИ. Автором показано негативное влияние на течение и исход ВСВИС сочетания туберкулеза и оппортунистических инфекций с поражением ЦНС, анэозинофилии, анемии, лейкопении, обусловленных приемом антиретровирусных препаратов, дефектов лечения СВИ, средней величины вирусной нагрузки к моменту начала АРВТ в диапазоне от 320 420 до 826 046 РНК копий ВИЧ/мл. Выделены факторы, оказывающие значимое влияние на течение ВИЧ-ассоциированного туберкулеза органов дыхания, разработана логит-регрессионная модель прогнозирования вариантов течения туберкулеза органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией, прогностические возможности которой представлены и обсуждены в данной главе.

В Главе 5 представлена частота встречаемости полиморфизма генов фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α), интерлейкина 1 альфа (IL1 α), интерлейкина 6 (IL6) в группах здоровых лиц и у больных туберкулезом органов дыхания с благоприятным и неблагоприятным течением заболевания. Автором выявлено наличие сочетания 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 γ , 86,0% пациентов с неблагоприятным течением туберкулеза органов дыхания и низкой эффективностью лечения.

Глава 6 посвящена процессу создания шкалы оценки риска неблагоприятного течения туберкулеза органов дыхания и оценке ее прогностических возможностей. Облегчают понимание материала главы клинические примеры определения степени риска неблагоприятного течения заболевания с использованием разработанной шкалы. С учетом значимости фактора «Преждевременное прекращение курса химиотерапии туберкулеза» и его влияния на результаты лечения пациентов и дальнейшее течение туберкулеза была создана «Шкала оценки риска низкой приверженности больного лечению», характеристики которой отражены в главе. Также в главе представлен алгоритм выбора тактики ведения и коррекции комплексной терапии у больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с ВИЧ-инфекцией.

В Главе 7 представлены результаты анализа эффективности внедрения в практику 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.

Обсуждение результатов представляет собой корректное сопоставление полученных данных с содержанием существующих отечественных и зарубежных литературных источников, посвященных проблеме ВИЧ/ассоциированного туберкулеза, полностью отражает суть работы, новизну и практическую значимость полученных на каждом этапе исследования знаний, перспективы их дальнейшего использования.

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

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы. Результаты исследования могут быть использованы в практике противотуберкулезных учреждений для разработки мероприятий по повышению эффективности лечения больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом органов дыхания. Материалы диссертации могут быть использованы в учебном процессе кафедр фтизиатрии, инфекционных болезней, в частности при изучении тем «Туберкулез и ВИЧ-инфекция», «Лечение туберкулеза», «Лечение ВИЧ-инфекции», при освоении образовательных программ специалитета, ординатуры, аспирантуры, дополнительного последипломного образования по специальностям «Лечебное дело», «Фтизиатрия», «Инфекционные болезни».

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»,

Публикации. Основные положения диссертации изложены в 34 научных работах, в том числе, в 27 статьях в журналах, включенных в

перечень изданий, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора наук, 14 из них - в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования Scopus.

Апробация результатов исследования. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на международных и национальных конгрессах и научно-практических конференциях различного уровня.

Автореферат диссертационной работы соответствует всем требованиям к его оформлению, а также содержанию и выводам диссертации.

Работа выполнена на высоком современном научном и методическом уровне. Принципиальных замечаний по работе нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, 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 самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой 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, что имеет важное научное и практическое значение для фтизиатрии и инфектологии.

Диссертационная работа Ивановой Ольги Георгиевны «Комплексный подход к прогнозированию вариантов течения ВИЧ-ассоциированного туберкулеза органов дыхания и совершенствование терапии» полностью

соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335), предъявляемым к докторским диссертациям, а автор Иванова О.Г. заслуживает присуждения ей ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.16 – фтизиатрия и 14.01.09 – инфекционные болезни.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой фтизиатрии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор Стаханов Владимир Анатольевич.

(В.А. Стаханов)

Почтовый адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1, телефон: 8(495)4348464, 8(499)1208295, e-mail: rsmu@rsmu.ru, stakhanov03@rambler.ru, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

