

ОТЗЫВ

официального оппонента, заведующего кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ПО ФГБОУ ВО "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Тихоновой Елены Петровны 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. Несмотря на некоторое сокращение числа новых случаев ВИЧ-инфекции, отмеченное рядом авторов в публикациях последних лет, эпидемиологическая ситуация остается напряженной, увеличивается удельный вес больных, выявленных в поздних стадиях заболевания, достигнутый охват заболевших антиретровирусной терапией не выполняет роль профилактического мероприятия и не позволяет радикально снизить темпы роста распространения заболевания и летальности от ВИЧ-инфекции. Туберкулез является одним из самых частых вторичных заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией, и одной из самых частых причин смерти (по данным разных авторов, доля умерших от туберкулеза среди ВИЧ-инфицированных составляет от 30 до 70%). С учетом растущей значимости проблемы лекарственной устойчивости ВИЧ и возбудителя туберкулеза, увеличение в популяции доли лиц зрелого и пожилого возраста с массой сопутствующих заболеваний, достижение индикаторных показателей эффективности лечения пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/туберкулез является непростой задачей, требующей изменения существующих подходов к диагностике и лечению коинфекции ВИЧ/туберкулез.

В связи с этим, диссертационное исследование Ивановой Ольги Георгиевны, посвященное решению проблемы повышению эффективности

лечения больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с ВИЧ-инфекцией, является весьма актуальным.

Цель и задачи исследования. 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 – сформулирована корректно, отражает основную суть работы. Задачи соответствуют поставленной цели, позволяют раскрыть все ее аспекты, на наш взгляд, полностью решены в ходе исследования. Следует отметить, что все запланированные, согласно поставленным задачам, этапы исследования проведены последовательно и качественно.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа представлена на 316 страницах машинописного текста, построена по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материала и методов исследования, пяти глав результатов собственных наблюдений, главы обсуждения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, списка сокращений и условных обозначений, списка иллюстративного материала. Список литературы включает 436 источников, из них 177 зарубежных, оформлен в соответствии с правилами. Работа иллюстрирована 82 таблицами и 7 рисунками, которые облегчают восприятие диссертации, удачно дополняя данные, изложенные в тексте.

Содержание диссертации. Во введении автором показана актуальность и степень разработанности темы, определены цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология исследования, отражены основные положения, выносимые на защиту.

1-я глава – обзор литературы, состоит из 7 подглав, по форме и содержанию текста чувствуется высокий уровень теоретической подготовки автора, способного достаточно свободно интерпретировать многочисленные материалы предшествующих исследований отечественных и зарубежных ученых, посвященных проблеме ВИЧ-ассоциированного туберкулеза.

Первые три раздела обзора литературы традиционно включают анализ публикаций, посвященных оценке эпидемиологической ситуации по туберкулезу, ВИЧ-инфекции и ко-инфекции ВИЧ/туберкулез в мире, Российской Федерации, Сибирском Федеральном округе и Омской области, основных тенденций развития эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции, ко-инфекции ВИЧ/ туберкулез. Далее автором дана детальная характеристика клинических проявлений сочетанной патологии, показана структура и негативное влияние на течение ко-инфекции сопутствующих заболеваний (сердечно-сосудистых, ХОБЛ, диабета), а также развившихся в поздних стадиях ВИЧ-инфекции оппортунистических заболеваний. В подглаве, посвященной анализу работ, оценивающих эффективность комплексного лечения ко-инфекции ВИЧ и туберкулез на современном этапе диссертант обращает внимание на неоднородность и противоречивость мнений по этому вопросу, высказанных отдельными исследователями, представляет исчерпывающая информацию о влиянии сопутствующей соматической патологии, лекарственной устойчивости МБТ и ВИЧ, нежелательных явлений противотуберкулезной и антиретровирусной терапии, отдельных наследственных механизмов (полиморфизм генов про- и противовоспалительных цитокинов) на результаты терапии ко-инфекции и ее отдаленные последствия. Автор подчеркивает, что основным предиктором неэффективности лечения является низкая приверженность пациента лечению и выполнению врачебных рекомендаций, что, несмотря на обилие работ, посвященных этому вопросу, требует разработки новых способов ее преодоления. В подглаве, посвященной анализу состоянию проблемы

диагностики и лечения туберкулез-ассоциированного синдрома восстановления иммунной системы (СВИ), представлены существующие представления о патогенезе, причинах развития, клинических проявлениях, подходах к лечению этого феномена. Отмечено, что ряд авторов публикаций приводит весьма разноречивые мнения по этому вопросу, указывая на отсутствие однозначных сведений о времени возникновения СВИ, влиянии СВИ на течение и исход ВИЧ-ассоциированного туберкулеза (одни авторы утверждают об отсутствии негативного влияния СВИ, другие, напротив, считают этот факт доказанным). В последней подглаве дана детальная характеристика работ, посвященных проблеме прогнозирования вариантов течения и исходов туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, отметив, что в имеющихся отечественных и зарубежных работах, авторы выделяют отдельные клинические, эпидемиологические, или психологические факторы, или анализируют клинико-лабораторные данные, оказывающие, по их мнению, влияние на эффективность лечения (обычно анализируется стационарный этап), отсутствует классификация степеней риска, рекомендации малоприменимы в повседневной клинической практике, что позволяет диссертанту утверждать, что задача прогнозирования характера течения туберкулеза органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией решенной в полном объеме и требует дальнейшего изучения.

Во 2-й главе «Материал и методы исследования» приведена подробная характеристика наблюдаемых пациентов, конкретизирован дизайн исследования, критерии включения и исключения из исследования. Использованные диссертантом клинико-лабораторные методы исследования современны и достаточно информативны, а их совокупность позволяет решать поставленные задачи. Подробно описаны методы статистической обработки полученных результатов исследования. Схемы дизайна этапов исследования облегчают восприятие материала, изложенного в главе.

Наибольший интерес представляют результаты собственных наблюдений автора.

3-я глава 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 4-й главе 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 пятой главе 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 у 86,0% пациентов с неблагоприятным течением туберкулеза органов дыхания и низкой эффективностью лечения.

Шестая глава диссертации посвящена процессу создания шкалы оценки риска неблагоприятного течения туберкулеза органов дыхания и оценке ее прогностических возможностей. Вызывают интерес и облегчают понимание материала главы клинические примеры определения степени риска неблагоприятного течения заболевания с использованием разработанной шкалы. Интересны также «Шкала оценки риска низкой приверженности больного лечению», характеристики которой отражены в

главе и алгоритм выбора тактики ведения и коррекции комплексной терапии у больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с ВИЧ-инфекцией, разработанный автором с учетом полученных в ходе проведения исследования результатов.

В 7-й главе диссертации автор анализирует эффективность 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 содержит сопоставление полученных данных с содержанием работ отечественных и зарубежных авторов, посвященных проблеме туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, в полном объеме отражает все этапы исследования, новизну и практическое значение научных положений диссертации, позволяет оценить перспективы их дальнейшего использования.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Методология проведения исследования соответствует современным принципам доказательной медицины и требованиям, предъявляемым к диссертационным работам, на каждом из этапов исследования автором использованы методы, позволяющие адекватно реализовать поставленные задачи и сделать соответствующие выводы, охватив все аспекты цели.

Достоверность и обоснованность положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации, обеспечивается достаточным объемом (1036 случаев) и репрезентативностью выборок, использованием автором современных методов статистического анализа, системностью исследовательских подходов.

Положения, выносимые на защиту, сформулированы последовательно и четко, отражают цель и задачи исследования, выводы согласуются с задачами исследования.

Сформулированные диссертантом практические рекомендации полностью соответствуют полученным результатам и могут быть использованы в реальной клинической практике.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации. Диссертантом впервые доказано, что неблагоприятное течение туберкулеза органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией статистически значимо связано с действием сочетания следующих факторов: распространенность процесса в легких, его хроническое течение, наличие туберкулеза ЦНС, множественной и широкой лекарственной устойчивости МБТ. 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 4 В стадии ВИЧ-инфекции и дополнительных (кроме туберкулеза) вторичных заболеваний, с дефицитом массы тела, с величиной вирусной нагрузки более 100 000 копий/мл, с наличием активной ВЭБ-инфекции.

Автором впервые доказано, что дефекты ведения пациентов с ВИЧ-инфекцией (в первую очередь, отсутствие превентивной химиотерапии туберкулеза) и развитие воспалительного синдрома восстановления иммунитета обуславливают формирование у пациента милиарного туберкулеза, туберкулеза внутригрудных лимфоузлов, осложненного лимфогенной и гематогенной диссеминацией, генерализованных форм заболевания, анэозинофилии, анемии и лейкопении. Установлено, что эффективность лечения больных с туберкулез-ассоциированным воспалительным синдромом восстановления иммунитета и благоприятный

исход ко-инфекции с высокой вероятностью зависят от своевременности назначения гормональной терапии и отсутствия у пациента вторичных и оппортунистических инфекций с поражением ЦНС (ВЭБ, ЦМВ, токсоплазменной, туберкулезной этиологии).

Диссертантом впервые установлено, что 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 статистически значимо связано с неблагоприятным течением туберкулеза органов дыхания (формированием распространенных поражений с деструкцией легочной ткани, прогрессированием процесса) и низкой эффективностью лечения.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов. Результаты, полученные автором в ходе диссертационного исследования, обобщают и существенно дополняют теоретические представления о патогенезе и особенностях клинического течения туберкулеза органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией, причинах, условиях развития и неблагоприятного течения туберкулез-ассоциированного синдрома восстановления иммунной системы, способах прогнозирования характера течения и эффективности 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 совершенствовать лечебно-диагностический процесс, формировать индивидуальную тактику ведения пациентов в динамике, с учетом изменяющихся в процессе продолжительного курса лечения иммунологических и клинических показателей, а также особенностей течения сопутствующих заболеваний. Внедрение предложенных автором

разработок способствовало повышению эффективности лечения туберкулеза по критерию «прекращение бактериовыделения» на 26,2 %, по критерию «закрытие полости распада» – на 34,4 %.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.

Результаты исследования могут быть использованы в практической деятельности инфекционных стационаров, КИЗ поликлиник, центров по борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями. Материалы диссертации могут быть использованы в учебном процессе кафедр инфекционных болезней, в частности при изучении тем «ВИЧ-инфекция», «Лечение ВИЧ-инфекции», при освоении образовательных программ специалитета, ординатуры, аспирантуры, дополнительного последипломного образования по специальностям «Лечебное дело», «Фтизиатрия», «Инфекционные болезни».

Личный вклад автора состоит в планировании, организации и проведении исследования, формировании цели и задач, определении объема и методов исследований, интерпретации результатов, создании электронных баз данных, проведении статистической обработки.

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

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. Материалы диссертации обсуждены и доложены на многочисленных конференциях - (Казань, 2013), (Москва, 2018), (Тверь, 2014), (Новосибирск, 2014), (Санкт-Петербург, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018), (Омск, 2018).

Содержание автореферата, изложенного на 43 страницах, соответствует тексту диссертации в полном объеме.

В целом диссертация Ивановой О.Г. оценивается положительно, принципиальных замечаний по работе нет. При рецензировании отмечен ряд стилистических неточностей, возникли вопросы для дискуссии, но которые прошу ответить:

1. Проводилась ли дифференциальная диагностика между туберкулезом и пневмоцистной пневмонией, которая также регистрируется в структуре вторичных заболеваний при ВИЧ-инфекции. Среди ваших пациентов были те, кто имел и туберкулез и пневмоцистную пневмонию?
2. Чем объясните, что у пациентов с ВИЧ-инфекцией чаще (на 7,5%) и с выделением МБТ регистрируется множественная лекарственная устойчивость, чем у больных без ВИЧ-инфекции?

Заключение

Диссертационная работа Ивановой Ольги Георгиевны: «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 содержится решение 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 важное научно-практическое значение для фтизиатрии и инфектологии.

Диссертация Ивановой Ольги Георгиевны полностью 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:



Тихонова Елена
Петровна

заведующий кафедрой
инфекционных болезней и
эпидемиологии с курсом ПО
ФГБОУ ВО «Красноярский
государственный медицинский
университет имени проф. В.Ф.
Войно-Ясенецкого» Минздрава
России, доктор медицинских наук,
профессор
почтовый адрес: 660113,
Красноярский край, г. Красноярск,
ул. Юшкова 18 Г, кв.146.
моб. телефон: +7 9080143343,
адрес электронной почты:
tihonovaep@mail.ru

Подпись и контактные данные профессора Е.П. Тихоновой удостоверяю

« 06 »

декабря



Подпись Е.П. Тихоновой

УДОСТОВЕРЯЮ.

директор управления кадров:

(подпись) Юркова С.П.

(расшифровка подписи) Юркова С.П.

«06» 12 2019.

