

Отзыв  
официального оппонента на диссертационную работу  
Пузырёвой Ларисы Владимировны  
«Клиника, диагностика, прогноз исходов течения бактериальной и пневмоцистной  
пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией»,  
представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук  
по специальности 3.1.22 – инфекционные болезни.

**Актуальность выбранной темы** соискателем не вызывает сомнения, поскольку заболевание легких остаются одной из ведущих причин заболеваемости и смертности у пациентов с ВИЧ/СПИДом, несмотря на успех в разработке антиретровирусной терапии (АРВТ). Этиологически поражение легких у ВИЧ-инфицированных пациентов разнообразно, при этом структура легочной патологии определяется географическим фактором; в частности, пневмоцистная пневмония, занимающая лидирующее положение в США и Западной Европе (до 85%), уступает лидерство туберкулезу в России, Африке, Южной Америке, Восточной Европе.

Риск развития пневмонии у ВИЧ-инфицированных выше в 8 раз по сравнению с ВИЧ-отрицательными лицами и увеличивается по мере дефицита CD<sub>4</sub> клеток. Наиболее распространённые бактериальные возбудители внебольничной пневмонии у пациентов с ВИЧ также, как и в общей популяции; тем не менее, например, риск заражения *Str.pneumoniae* увеличивается в  $1,0 \cdot 10^4$  раз у пациента с ВИЧ-инфекцией.

В структуре летальных исходов от ВИЧ-инфекции 25% занимает пневмония, вызванная грамположительными кокками. Соискателем обращено внимание на стрептококки группы viridans, которые населяют дыхательные пути и другие системы организма, вызывают бактериемию у пациентов с нейтропенией и злокачественными гематологическими заболеваниями, но недостаточно информации об их роли при ВИЧ-инфекции.

Стабилизация эпидемической ситуации по туберкулёзу не носит устойчивого характера, особенно в рамках ВИЧ-инфекции и на фоне возрастания бактериальных пневмоний, бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), рака бронхов, фиброзирующего альвеолита, ВИЧ-ассоциированной легочной гипертензии.

С учетом вышеизложенного соискателем поставлена цель исследования по разработке диагностической тактики ведения пациентов ВИЧ-инфекций с развитием бактериальной и пневмоцистной пневмониями в условиях ко- и мультиморбидности.

В рамках поставленной цели решены 5 объёмных задач на высоком методическом уровне и значительном объеме материала исследования.

***Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций,  
сформулированных в диссертации.***

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, содержащихся в диссертации Пузырёвой Л.В., определяется логичностью структуры исследования. Автор последовательно:

- ✓ оценивает основную причину летальных исходов при ВИЧ-инфекции, указывая на первенство заболеваний органов дыхания (62,9%) в т.ч. 31,2% - бактериальные пневмонии; 12,1% - грибковой (пневмоцистной) этиологии;
- ✓ устанавливает микробный пейзаж бактериальных пневмоний: 23,8% - микробный ассоциации (*St. aureus*, *Kl. pneumoniae*), 67,8% - бактериально-грибковые ассоциации с частой верификацией *Str.gr.viridans* (31,2%) с высокой чувствительностью к современным антибактериальным средствам;
- ✓ проводит комплексную клинико-инструментальную диагностику с определением маркеров инфекционного, воспалительного (в т.ч. иммунологического) и морфологического процессов у пациентов ВИЧ-инфекции с доказанной этиологией заболеваний легких и учетом сопутствующей коморбидности; при этом установлены их влияние на исход ВИЧ-инфекции с бактериальной пневмонией на ближайшие сроки (2 месяца) и отдаленный катамнез (2 года) диспансерного наблюдения;

✓ показана динамика вирусологической и иммунологической характеристик ВИЧ-инфекции с моно- и сочетанным течением пневмоцистной пневмонии (ПЦП) с туберкулезом легких, ЦМВ-пневмонией; при этом установлено монотечение ПЦП в 46,2% случаев, сочетанные формы усугубляли и ускоряли летальность на фоне повышения вирусной нагрузки (HIV), развития анемии, эритропении, лейкопении, гипопропротеинемии и дефицита CD<sub>4</sub>-лимфоцитов;

✓ завершением исследования явились создание и внедрение в практику здравоохранения модели прогностической оценки течения ВИЧ-инфекции в сочетании с бактериальной и пневмоцистной пневмонией, что позволило повысить эффективность лечения вышеперечисленных состояний соответственно на 37,9% и 22,2%.

Таким образом, научные положения, сформулированные в работе, претендуют быть обоснованными; однако, некоторые цифровые и текстовые неточности требуют уточнения:

✓ положение 1 – суммарная цифра летальности от заболеваний органов дыхания при ВИЧ-инфекции составило 62,9% (по данным соискателя), но распределение по этиологическим факторам не подтверждает исходную цифру; отсюда, напрашиваются вопросы: «Что значит «...уступая туберкулезу...»? Какой % туберкулеза легких зафиксирован в исследовании?»

✓ положение 3 – какая статистическая ошибка при определении частоты встречаемости микробной ассоциации в этиологии пневмонии (23,8%), если Staph.aureus (25,4%), KL. pneumoniae (17,4%), а в сумме получается 42,8%, что значительно превышает исходную цифру?

✓ положение 5 – прогностическая модель повышает эффективность АРВТ или антибактериальную терапию пневмоний при сочетанном течении с ВИЧ?

Обоснованность и достоверность результатов исследования обеспечены использованием методов ретроспективного анализа причин летальности по ВИЧ-инфекции с выделением доли ко-инфекций нижних дыхательных путей, по выявлению клинико-иммунологических особенностей бактериальных пневмоний у ВИЧ-инфицированных с учетом наркологического анамнеза и их этиологическому мониторингу с учетом резистентности и антибактериальным средствам на различных клинических базах г. Омска и Омской области, клинико-эпидемиологический набор материала с применением комплекса молекулярно-генетических, иммунологических, биохимических, микологических и морфологических технологий на современных приборах регистрации результатов исследований.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием программы Microsoft Office, Excel станд. 2010, 2016, Statistica 13.0; при сравнении качественных переменных применяли  $\chi^2$  Пирсона, при наличии наблюдаемых случаев  $\leq 10$  рассчитывали  $\chi^2$  с поправкой Йейтса, а при  $\leq 5$  случаев – точный тест Фишера; при нормальном распределении – метод U-критерий Манна-Уитни и ранговый дисперсный анализ Краскела-Уоллиса; факторный дисперсный анализ с оценкой критерия Фишера (F), корреляционный анализ с определением коэффициента. Создание моделей прогноза проводилось с использованием Random Forest, алгоритма CART (Classification and Regression Tree) с использованием пакета “caret” (при  $p \leq 0,05$ ).

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций подтверждена апробацией результатов исследования на различных научных форумах: конгрессах, научно-практических конференциях и симпозиумах с международным участием; полным отражением основных результатов диссертационной работы явились публикации (n=31) в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

***Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.***

Исследование, проведенное Л.В. Пузырёвой, выполнено на высоком методическом уровне, полученные результаты оригинальны.

К основным пунктам научной новизны представленной диссертационной работы следует отнести:

- ✓ комплексное изучение причин летальных исходов больных ВИЧ-инфекцией с выделением доли этиологии и нозологии заболеваний органов дыхания;
- ✓ определение зависимости развития бактериальных пневмонии от наркологического анамнеза у больных ВИЧ-инфекцией по клиническим, иммунологическим, рентгенологическим и микробиологическим результатам и индексу коморбидности Charlson.
- ✓ установление основных причин летального исхода у больных ВИЧ-инфекцией после перенесенной внебольничной бактериальной пневмонии в период ближайшего (до 2-х месяцев) и отдаленного катамнеза (до 2-х лет), где интересным является заключение об отсутствии достоверной связи наркопотребления ВИЧ-позитивными лицами на летальные до 2-х лет;
- ✓ впервые проведенный мониторинг результатов микробиологических исследований у больных ВИЧ-инфекцией с внебольничной бактериальной пневмонией, сравнении микробного пейзажа у больных в зависимости от наркологического анамнеза;
- ✓ выявление и анализ факторов, влияющих на массивность роста комменсала *Str. viridans* у больных ВИЧ-инфекцией с определением чувствительности к антибактериальным препаратам;
- ✓ выделение пневмоцистной пневмонии у больных с ВИЧ-инфекцией как монозаболевания, так и в сочетании с бактериальным или вирусным поражением;
- ✓ установлении основных предпосылок летальности у больных ВИЧ-инфекцией с пневмоцистной пневмонией, что коррелирует с результатами морфологических исследований.

Результаты и выводы представленного исследования создают фундаментальную базу для продолжения изучения ряда направлений данной темы и изыскания новых данных для совершенствования лечебно-диагностических технологий при сочетанном течении ВИЧ-инфекции и патологии дыхательной системы, в частности.

#### ***Значимость результатов, полученных автором для науки и практики.***

Теоретическая значимость полученных результатов диссертационного исследования Л.В. Пузырёвой состоит в совершенствовании характеристики респираторного микробиома с определением в нем роли *Str.gr.viridans* у пациентов бактериальной пневмонии на фоне ВИЧ-инфекции в региональных условиях, а также коморбидности с пневмонией пневмоцистной этиологии по мере эволюционного процесса в структуре возбудителей.

Разработанная автором модель прогнозирования исходов пневмонии бактериальной и пневмоцистной этиологии в сочетании с ВИЧ-инфекцией определяет не только тяжесть развития инфекционного коморбидного процесса, но и перспективы эффективности этиотропной терапии, учитывая клинико-морфологические особенности сочетанных инфекций и эндемического ранжирования причин летальных исходов в Омской области.

Результаты исследования:

- ✓ внедрены в практику инфекционной клинической больницы №1 им. проф. Далматова Д.М., городской клинической больницы скорой медицинской помощи №1 и клинического противотуберкулезного диспансера г. Омска;
- ✓ используются в учебном процессе кафедры фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней Омского государственного медицинского университета;
- ✓ заслушаны на расширенном совместном заседании кафедр ФГБОУ ВО «Омский Государственный Медицинский Университет» МЗ РФ (фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней; госпитальной терапии; внутренних болезней и поликлинических терапии; внутренних болезней и семейной медицины ДПО; общей гигиены (2019);
- ✓ заслушаны и обсуждены на заседании проблемной комиссии «Актуальные проблемы диагностики и терапии инфекционных заболеваний» ФГБОУ ВО «Омский Государственный Медицинский Университет» МЗ РФ (2019).

#### **Анализ содержания диссертации, достоинства, замечания.**

Диссертация Л.В. Пузырёвой «Клиника, диагностика, прогноз исходов течения бактериальной и пневмоцистной пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией» состоит из

«Введения», девяти глав исследования, заключения с обсуждением результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы.

«Введение» построено традиционно и включает обоснование актуальности темы диссертации, степень разработанности и обоснованности темы исследования, цель и задачи работы, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, степень достоверности и апробацию полученных результатов; представлены объём и структура диссертации.

Достоинством этого фрагмента является обоснование актуальности выбранной темы диссертации, ее разработанности в рамках распространенности бронхолегочной патологии при ВИЧ-инфекции с выделением факторов, влияющих на неблагоприятный исход инфекционного процесса (подавление Т-клеточного иммунного ответа, массивная колонизация различной микрофлоры) в условиях мультиморбидности со сложностями в диагностике и терапии.

В плане замечаний следует отметить:

- ✓ абстрактность и ненужность раздела «Методология и методы исследования», который изложен в главе «Материалы и методы». Было бы правильным заменить на «соответствие паспорту научного исследования» с включением методических вопросов;
- ✓ «цель» диссертационной работы должна отражать основную научную идею; в данном случае она звучит как «задача», включающая традиционные методы обследования пациента; считаю, что речь идет об «оптимизации диагностики пневмоний в рамках ВИЧ-инфекции с учетом современного мониторинга микробного пейзажа дыхательных путей», а термины ко- и мультиморбидности не следует путать с терминами «ВИЧ/СПИД-ассоциированные», «ВИЧ/СПИД-маркерные»;
- ✓ объем текста «Научной новизны» перегружен; следовало бы сократить и распределить в соответствии с выполненными задачами;
- ✓ нет четкости в распределении «теоретической» и «практической» значимости полученных результатов исследования;
- ✓ в пункте «Публикации» не выделено число публикаций в изданиях, рекомендованных ВАК;
- ✓ в характеристике структуры указано 6 глав собственных наблюдений, тогда как в «Оглавлении» диссертации представлено 9 глав;
- ✓ «Обсуждение результатов (заключение диссертации)» не может быть главой поскольку не несет новую информацию исследования, а подытоживает главы «собственных наблюдений».

Вышеуказанные замечания носят технический характер и не влияют на идею автора и построение диссертационного материала.

В первой главе (литературный обзор) рассмотрены особенности эпидситуации по ВИЧ-инфекции в РФ, Сибирском федеральном округе и Омской области; распространенность и характеристика оппортунистических вторичных заболеваний, в т.ч. бактериальных пневмоний, пневмоцистоза в рамках ВИЧ-инфекции; роль микробного пейзажа бронхолегочных поражений, в т.ч. *Str.gr.viridans* в развитии бактериальных инфекций; прогностических критериев исхода пневмоний различной этиологии в сочетании с активностью ВИЧ-инфекции.

Достоинством данной главы является корректный аналитический подход к обзору отечественных и зарубежных публикаций, нормативно-правовых актов и рекомендаций.

В плане замечаний и рекомендаций:

- при ограничении разделов 1.1 и 1.2 уделить основное внимание бронхолегочной патологии с учетом изучения этиологической доли стрептококков, их суперантигенов в рамках ВИЧ-инфекции;
- расширить раздел 1.5 по сочетанным формам пневмоцистоза с другими этиологически обусловленными поражениями легких;
- представить обзор по феноменам коморбидности и мультиморбидности при ВИЧ-инфекции;
- раздел 1.6 перенести как вводный обзор главы 7.

Во второй главе (материалы и методы исследования) дана общая характеристика пациентов, включенных в исследование, описание использованных методик (в рамках раздела 2.1 «Общая характеристика исследования»).

Достоинством главы следует отметить комплексный подход к выборке актуализированных методик для достижения цели и решения поставленных задач.

Для решения первой задачи при анализе причин летального исхода у больных ВИЧ-инфекцией в период с 2012 по 2017 года использовались методы описательной статистики с вычислением непараметрического критерия Краскела-Уоллиса. Для решения 2-й, 3-й, 4-й задач в группах сравнения использовались непараметрические методы (Краскела-Уоллиса или Манна-Уитни). Каждый анализируемый блок содержал максимальное количество переменных для достижения полноты его характеристики. Кроме корреляционного анализа использовался ранговый дисперсионный анализ, который позволил установить взаимосвязь между изучаемыми критериями.

Для построения моделей прогноза использовались методы построения деревьев, реализованные в пакетах «Random Forest» («Случайный лес»). Случайный лес (Random Forest) – алгоритм машинного обучения, способный обрабатывать данные с большим числом признаков и классов, нечувствительный к масштабированию, хорошо обрабатывает как непрерывные, так и дискретные признаки. Это является одним из перспективных направлений создания искусственного интеллекта в медицине.

В плане замечаний считаю нецелесообразным следовать этапам исследования, в которых «потерялась» характеристика пациентов, имеющих большую значимость.

В третьей главе «Оценка причин летальных исходов у больных ВИЧ-инфекцией на территории Омской области» в период с 2012 по 2017 г.г. проведен сравнительный анализ клинических и социальных параметров в этой группе пациентов. При этом установлено, что наиболее частой причиной летального исхода в рамках ВИЧ-инфекции явились заболевания органов дыхания (туберкулез легких – 67,9%!, пневмонии другой этиологии – 31,2%), а программы прогноза на последующие годы (5 лет!) указывают на те же тенденции.

Достоинством этой главы является клинико-социальный анализ бронхолегочных заболеваний в рамках ВИЧ-инфекции на региональном уровне с расчетом прогностических программ.

Принципиальным замечание являются досадные ошибки в некоторых показателях статистической обработки, в частности, не согласуются процентные соотношения при распределении нозологических форм бронхолегочных заболеваний.

В главе 4 представлены клинико-лабораторные и инструментальные характеристики бактериальной ко-инфекции нижних дыхательных путей у большинства ВИЧ-инфицированных в 2-х группах в зависимости от употребления инъекционных психоактивных препаратов (наркотических веществ): основная (n-86) и группа сравнения (без наркотиков) (n-138). Достоинством данной главы является микробиологический и молекулярно-генетический мониторинг материалов пациентов с бактериальной пневмонией различной этиологии при сочетанном течении с ВИЧ-инфекцией в сравнительном аспекте и с учетом создания прогностической модели их исходов.

В плане рекомендаций: было бы логичным включение в данную главу клинических примеров, в т.ч. с «наличием распадов в легких...».

Глава 5, в которой автор рассматривает роль *Str.gr.vizidans* в развитии внебольничной пневмонии у пациентов ВИЧ-инфекцией, является по сути продолжением главы 4 и не требует отдельного выделения и вполне логично рассматривается как раздел предыдущей главы.

Антибиотико-чувствительность выделенной культуры *Str.gr.vizidans* автором утверждается как регионарный подход к выбору антибактериальных средств.

Отдельной главой (6) представлены результаты клинико-иммунологических особенностей пневмоцистной пневмонии как вторичной монопатологии у сочетанной ко-инфекции легочной ткани при ВИЧ-инфекции в сравнительном аспекте.

Интересным представляются полученные автором патоморфологические (в т.ч. патогистологические) материалы по сочетанным формам пневмоцистной пневмонии с

бактериальным поражением легких. При этом не хватает в данной главе клинических примеров с анализом летальных исходов.

Главы 7 и 8 по характеристике модели прогнозирования исхода ВИЧ-инфекции при сочетанном течении с бактериальной и пневмоцистной пневмониями, ее внедрением «красной» линией сопровождают все фрагменты «собственных наблюдений» автора, что определяет научно-практическую значимость данного фрагмента работы.

Следовало бы эти главы объединить в одну главу, поскольку речь идет о выполнении одной задачи исследования.

Заключение (обсуждение результатов) изложено в традиционном стиле с итоговыми суждениями о полученных результатах по всем фрагментам и главам работы с использованием достаточного количества литературных источников.

Выводы и практические рекомендации в целом соответствуют поставленной цели, выполненным задачам и полученным результатам.

Замечания:

- не соответствие числа выводов по отношению к поставленным задачам (9:5); напрашивается объединение выводов 3 и 4, 5 и 6;
- текст выводов громоздкий, перегружен цифровой информацией;
- «практические рекомендации» в целом соответствуют результатам исследования, подтверждая их теоретическую и практическую ценность, но представленные рекомендации перегружены по объему, недостаточно конкретные и целенаправленные, имею излишние повторы.

Рекомендую:

- пункт 1. Следует конкретизировать полномочия, поскольку у Роспотребнадзора свои цели и задачи по официально утвержденным формам отчетности ЦСУ; поэтому есть смысл рекомендовать этиологическое мониторинговое наблюдение пневмоний проводить врачам инфекционистам совместно с клиническими эпидемиологами на основании разработанных клинико-эпидемиологических форм регистрации в центрах ВИЧ/СПИДа;
- объединить пункты 2,3,4,5, перераспределив вопросы диагностики, лечения и диф. диагностики пневмоний бактериальной природы и пневмоцистоза при сочетанном течении с ВИЧ-инфекцией (АРВТ /без АРВТ); для этого следовало бы разработать практические рекомендации для врачей инфекционистов и участковых терапевтов общей медицинской сети;
- пункт 6. – использование компьютерных программ по реализации прогностической модели для ВИЧ-инфекции при сочетанном течении с бактериальной и пневмоцистной пневмониями рекомендовать отдельно для клиницистов практического здравоохранения и учебного процесса в рамках непрерывного профессионального образования медицинских работников на основании разработанных методических пособий по результатам диссертационной работы.

Список сокращений позволяет представить текст компактно и более удобным для восприятия.

Диссертация изложена на 294 страницах машинописного текста, иллюстрирована 59 таблицами, 30 рисунками. Библиографический указатель включает 384 источника, в том числе 227 публикации зарубежных авторов.

В плане замечаний рекомендательного характера следует указать сквозную нумерацию рисунков и таблиц без добавления указателей «главы», «раздела» для удобства их сочетания с текстовым материалом.

Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы и практического исполнения несомненен.

Автореферат соответствует содержанию диссертации.

Вышеуказанные замечания по диссертации носят в основном технический характер на правах авторского решения и не принижают достоинства работы.

В целом положительно оценивая диссертационную работу Пузырёвой Л.В, следует указать на полученные автором новые данные в решении проблемы диагностики бронхолегочной патологии в рамках ВИЧ-инфекции с разработкой этиологического ее мониторинга при сочетанных ситуациях и внедрения в практику модели

прогнозирования исходов инфекционного процесса, связанного с пневмониями бактериальной, пневмоцистной природы и ВИЧ-инфекцией.

В порядке дискуссии хотелось бы получить ответы на вопросы по ходу текста отзыва и некоторые уточняющие вопросы:

1. Какие этиологические агенты бактериальных пневмоний у пациентов ВИЧ-инфекцией определяют затяжное течение в зависимости от уровня CD<sub>4</sub>-лимфоцитов и вирусной нагрузки?
2. Можно ли считать *Str.gr.viridans* стабильным самостоятельным патогеном в этиологической характеристике пневмонии или необходимы условия «краевой патологии»?
3. Чем объясняется отсутствие влияния наркотических средств на летальный исход пациентов ВИЧ-инфекцией в сочетании с бактериальной пневмонией в течении 2-х лет после выписки из стационара?
4. Каковы современные особенности пневмоцистной пневмонии в группе обследованных Вами пациентов ВИЧ-инфекцией в рамках пневмоцистоза, как системного заболевания?

Заключение. Диссертационная работа Пузырёвой Л.В. «Клиника, диагностика, прогноз исходов течения бактериальной и пневмоцистной пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией» выполненная при консультативном участии доктора медицинских наук, профессора Мордык А.В., является законченным самостоятельно выполненным научно-квалификационным трудом, решающим важную задачу по оптимизации этиодиагностики бронхолегочных заболеваний в рамках ВИЧ-инфекции, раскрывая новые патогенетические механизмы коморбидности с разработкой прогностических моделей летальности, что имеет неоспоримое значение не только для инфектологии, но и в целом для практического здравоохранения.

По актуальности темы, методическому уровню и объему выполненного исследования диссертационная работа Л.В. Пузырёвой соответствует п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к докторским диссертациям, а сам автор заслуживает присвоения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.22. – инфекционные болезни.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней  
Казанской государственной медицинской академии –  
филиала Федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения дополнительного  
профессионального образования «Российская медицинская  
академия непрерывного профессионального образования»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Россия. Республика Татарстан,  
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36.  
Тел.: 89172548997  
e-mail: fazylov47@inbox.ru

11.05.2022



Подпись *Фазылов В.Х.*  
\_\_\_\_\_ заверяю.  
Начальник ОК КГМА  
Федорова Н.С. *Федорова Н.С.*

*Фазылов*  
В.Х. Фазылов