

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента Ястребовой Елены Борисовны на диссертационную работу Пузырёвой Ларисы Владимировны «Клиника, диагностика, прогноз исходов течения бактериальной и пневмоцистной пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 3.1.22. - инфекционные болезни.

Актуальность избранной темы диссертационной работы.

Глобализация современного общества принесла с собой угрозу пандемий инфекционных заболеваний, среди которых ВИЧ-инфекция занимает лидирующее место. С учетом социальной значимости, экономического ущерба ВИЧ-инфекция и СПИД являются первопричиной в росте заболеваемости и смертности населения, не только в Российской Федерации.

На начало 2020 г. общемировое количество людей, живущих с ВИЧ, достигло 38 млн. человек. В свою очередь, Российская Федерация относится к числу стран, где эпидемическая обстановка по ВИЧ-инфекции остается неблагоприятной. За тридцатилетний период регистрации заболевших в России ВИЧ-инфекция была диагностирована у 1 528 356 человек, где доля умерших составила 26%.

В Российской Федерации противодействие распространению ВИЧ-инфекции признано одной из приоритетных задач национальной безопасности страны, на борьбу с которой выделяются значительные финансовые и административные ресурсы, направленные на совершенствование профилактических и медико-организационных мер. Поставлена амбициозная цель в виде снижения заболеваемости ВИЧ-инфекцией как эпидемической угрозы для населения.

Создание антиретровирусной терапии – одно из величайших достижений медицины, направленной на улучшение качества и увеличения продолжительности жизни больных ВИЧ-инфекцией. Благодаря терапии предупреждается развития вторичных заболеваний и уменьшается частота летального исхода. Однако не все ВИЧ-инфицированные пациенты мотивированы к лечению, что приводит к развитию поздних стадий ВИЧ-инфекции с вторичными / оппортунистическими заболеваниями.

Важно отметить, что ВИЧ-инфекция является хроническим прогрессирующим антропонозным заболеванием с гемоконтактным механизмом заражения, характеризующимся специфическим поражением иммунной системы и развитием тяжелого иммунодефицита. Основными клиническими последствиями прогрессирования ВИЧ-обусловленной иммуносупрессии у пациентов являются оппортунистические инфекции, злокачественные новообразования, поражение центральной нервной системы, что приводит к развитию тяжелого состояния, потере трудоспособности и инвалидизации, увеличению частоты летальных исходов. В настоящее время, когда количество больных ВИЧ-инфекцией с тяжелым течением оппортунистических и сопутствующих заболеваний существенно возросло, врачи столкнулись с некоторыми особенностями, которые не укладываются в общие представления о течении болезни, что требует отдельного подхода в отношении этой категории больных. По мере увеличения продолжительности жизни пациентов с ВИЧ-инфекцией стали актуальными проблемы лечения соматических, вторичных и оппортунистических инфекционных заболеваний. Через несколько лет после первой вспышки ВИЧ-инфекция в своем развитии подошла к 4–5 стадиям, когда значительно повысились потребность в госпитализации и частота смертельных исходов.

Заболевания органов дыхания являются одной из основных причин заболеваемости и смертности во всем мире, среди них пневмония занимает лидирующее место. В последнее время она привлекает к себе еще большее внимание, в связи с широким распространением лиц с приобретенным иммунодефицитом, что приводит к росту удельного веса пневмонии в общей заболеваемости населения.

Пневмония является основной причиной заболеваемости и смертности среди ВИЧ-инфицированных лиц, при этом вероятность ее развития в 25 раз выше, чем среди обычного населения. У каждого третьего ВИЧ-инфицированного регистрируется пневмония, вызванная различной этиологией.

У больных ВИЧ-инфекцией регистрируется несколько возбудителей пневмонии, например пневмоцистоз в сочетании с бактериальной инфекцией или бактериальная в сочетании с вирусной или грибковой, что изменяет клиническое течение, рентгенологические показатели, прогноз. Нередко регистрируется туберкулез в сочетании с бактериальной и микотической пневмонией, что увеличивает долю летального исхода у больных. Снижения заболеваемости пневмонией у больных ВИЧ-инфекцией можно добиться в результате дальнейшего накопления знаний об этиологии, патогенезе и профилактике инфекций нижних дыхательных путей у данной когорты пациентов. Для лечения пневмонии у ВИЧ-инфицированных необходимо использовать определенный спектр антибактериальных препаратов с учетом резистентности и чувствительности этиологического агента, согласно территориальным особенностям.

В связи с этим диссертационное исследование Пузырёвой Ларисы Владимировны, посвященной решению проблемы повышению эффективности лечения больных ВИЧ-инфекцией с бактериальной и пневмоцистной пневмонией, является весьма актуальным.

Целью явилась разработка диагностической тактики ведения больных ВИЧ-инфекцией с бактериальной и пневмоцистной пневмонией на основе выявления эпидемиологических, клинических, иммунологических, рентгенологических, лабораторных проявлений и предикторов неблагоприятного исхода заболевания в условиях ко- и мультиморбидности. Цель научного исследования сформулирована корректно, отражает основную суть работы. Задачи соответствуют поставленной цели, позволяют раскрыть все её аспекты, на мой 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 322 страницах машинописного текста, структурирована по традиционному плану. Работа состоит из введения, обзора литературных источников, главы с описанием материалов и методов исследования, шести глав результатов собственных наблюдений, главы обсуждения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, списка сокращений и условных обозначений. Представлен список иллюстративного материала и приложения по результатам основной идеи научной работы - графическое оформление построенных моделей прогноза.

Список литературы включает 382 источника, в том числе 222 публикации в зарубежных изданиях, которые оформлены в соответствии с правилами. Работа иллюстрирована 59 таблицами и 30 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.

В главе обзора литературных источников по форме и содержанию текста чувствуется высокий уровень теоретической подготовки автора, способного достаточно свободно интерпретировать многочисленные материалы предшествующих исследований отечественных и зарубежных исследователей, посвященных проблеме ВИЧ-инфекции и развитию бактериальной и пневмоцистной пневмонии у больных с отягощенным анамнезом.

Традиционно, литературный обзор начинается с анализа публикаций посвященных оценке эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции, внебольничной пневмонии в мире, Российской Федерации, Сибирского Федерального округа и Омской области.

Указаны основные тенденции развития ситуации по ВИЧ-инфекции и вторичных и/или оппортунистических заболеваний у данной группы больных. Далее автор переходит на характеристику основных (наиболее часто встречаемых) оппортунистических заболеваний, развивающихся на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Указываются основные причины развития прогрессирования ВИЧ-инфекции. Приводится сравнение опыта различных ученых по повышению комплаентности ВИЧ-инфицированных лиц.

Автор подтверждает, что заболевания органов дыхания являются наиболее частой причиной обращения за медицинской помощью больных ВИЧ-инфекцией, среди которых специфическое поражение – туберкулез, является лидером. Диссертант делает акцент своей работы на изучение именно пневмоний бактериальной и пневмоцистной этиологии, чему и посвящены следующие разделы главы.

По бактериальной пневмонии основополагающим для автора были работы российского пульмонолога, академика А.Г. Чучалина, что является обоснованным. На мой взгляд, интересен патогенез развития пневмоний у больных ВИЧ-инфекцией, который лаконично и логично объясняет механизм их возникновения, а также причины возникновения пневмонии у потребителей инъекционных наркотиков. В разделе дана характеристика основных возбудителей внебольничной пневмонии с описанием клинико-рентгенологических проявлений.

Пневмоцистная пневмония занимает третье место среди причин летальных исходов у больных ВИЧ-инфекцией, что происходит по причине отсутствия своевременного наблюдения, лечения ВИЧ-инфекции и профилактики пневмоцистоза. В этом разделе автор конкретизирует стадии развития пневмоцистной пневмонии, описывает варианты рентгенологической картины, клинические проявления и приводит опорные дифференциально-диагностические признаки.

В разделе обзора литературы уделяется внимание микробиому респираторного тракта, изучение которого в настоящее время крайне актуально. Делается акцент на *Str. viridans*, который является частым физиологическим представителем полости рта и дыхательных путей. Автор приводит примеры, когда казалось бы, безбидный *Str. viridans* являлся причиной бактериальных гематогенных инфекций, эндокардита у больных на фоне онкологических заболеваний. Данные исследования и описания клинических случаев присутствуют только в зарубежной литературе в ограниченном количестве. Это провоцирует интерес автора к изучению данного микроорганизма как причине бактериальной пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией.

В последней подглаве описана детальная характеристика работ, посвященных проблеме прогнозирования вариантов течения ВИЧ-инфекции и внебольничной пневмонии бактериальной этиологии. Диссертант отмечает, что в имеющихся работах, авторы выделяют отдельные клинические, эпидемиологические, клинико-лабораторные данные, оказывающие, по их мнению, влияние на эффективность лечения. Однако, отсутствуют работы по изучению прогноза бактериальной пневмонии с учетом ВИЧ-статуса на стационарном этапе лечения, а по пневмоцистной пневмонии вообще никаких запатентованных прогностических моделей не описано.

В главе «Материалы и методы исследования» приведена подробная характеристика наблюдаемых пациентов, конкретизирован дизайн исследования, указаны критерии включения и исключения из проводимых исследований. Используемые диссертантом клинико-лабораторные методы исследования современны и достаточно информативны, а их совокупность позволяет решать поставленные задачи. Подробно описаны методы статистической обработки полученных результатов исследования.

В условиях современного общества актуальна задача получения правильных прогнозов о поведении сложных систем в будущем на основании их прошлого состояния. Для решения данной задачи обычно применяют методы машинного обучения, которые анализируют имеющиеся данные об истории поведения сложных технических систем и принимают во внимание примеры предыдущих прогнозов как для первоначального

формирования схем обучения, так и для улучшения их функциональных характеристик. Одной из фундаментальных проблем задачи машинного обучения является проблема прогнозирования. Автор, для построения моделей прогноза, использует машинное обучение, так называемые метод «Случайный лес». Каждый, отдельно анализируемый предиктор диктует предсказание группы классов, и набравший наибольшее количество голосов фактор, становится предсказанием модели. Программа сама случайными подборками выбирает наиболее выгодный вариант решений и указывает процент точности модели, что является новизной данной исследовательской работы.

Наибольший интерес представляют результаты собственных наблюдений автора.

Третья глава посвящена анализу основных причин летального исхода у больных ВИЧ-инфекцией за 6-ти летний период с оценкой социального статуса, иммунных особенностей, клинических проявлений ВИЧ-инфекции, уровня CD4+ лимфоцитов и вирусной нагрузки РНК ВИЧ в крови умерших. Подробно проведен анализ основного заключительного клинического диагноза с учетом нозологии для выделения доли встречаемой патологии в изучаемой группе лиц. Автор в заключение этой главы осуществляет плавный переход на изучение пневмонии, как наиболее часто встречающейся причиной неблагоприятного исхода у больных ВИЧ-инфекцией.

В четвертой главе дан анализ социальных, эпидемиологических, медицинских факторов, клинических проявлений внебольничной бактериальной пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией с учетом наркозависимости. Автором выделены две группы больных ВИЧ: потребители инъекционных наркотиков и не ПИН, у которых проводятся сравнения, в том числе по уровню коморбидности Charlson.

В главе подробно отражены результаты микробиологического исследования мокроты и бронхо альвеолярного лаважа (БАЛ) у больных, проанализированы и описаны исходы заболевания в изучаемых группах. Проведены параллели между этиологией бактериальной пневмонией и неблагоприятным исходом с учетом наркотической зависимости.

В данной главе автор отдельным блоком анализирует и показывает негативное влияние сопутствующих заболеваний, результатами микробиологического исследования мокроты или лаважа, пристрастия к наркотическим препаратам на исход ВИЧ-инфекции в ближайшее время (до 2-х месяцев). На развитие отдаленного прогноза оказывали влияние заболевания печени и оппортунистические инфекции.

Пятая глава богата результатами микробиологического исследования биоматериалов больных ВИЧ-инфекцией с внебольничной пневмонией. Представлены результаты за 7-летний период наблюдения, проанализировано 684 изолята, проведена сортировка выявленных микроорганизмов согласно родового и видового состава, полученные данные аргументированы. Микробный пейзаж изученных биотопов у больных ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией был представлен бактериально-грибковой ассоциацией в 67,8%.

В группе обследованных *Str. viridans* был частым представителем мокроты у и БАЛ, что и послужило причиной дальнейшего изучения этих пациентов. Благодаря клиническому мышлению, автору получилось систематизировать полученные данные. На массивность роста *Str. viridans* более 10^6 КОЕ/мл в биоматериале оказывали влияние регистрируемая другая бактериальная микрофлора, поздние стадии ВИЧ-инфекции, высокая вирусная нагрузка РНК ВИЧ в крови и отсутствие антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией.

В шестой главе представлен анализ анамнестических, клинических, лабораторных, рентгенологических, инструментальных характеристик больных ВИЧ-инфекцией с пневмоцистной пневмонией. Автор уделяет внимание пневмоцистозу как монозаболеванию, так и в сочетании с бактериальной и вирусной коинфекцией легких, что в практическом здравоохранении встречается гораздо чаще. Интересны сведения о

морфологическом подтверждении клинических диагнозов, выставленных при жизни больных на стационарном этапе лечения.

Автором определены маркеры неблагоприятного исхода у больных ВИЧ-инфекцией с пневмоцистозом, среди которых сочетанное поражение легких, снижение уровня CD4+ лимфоцитов, увеличение вирусной нагрузки РНК ВИЧ в крови, наличие клинических стадий ВИЧ-инфекции 4Б и 4В, снижение нормальных показателей крови, а также низкое содержание С-реактивного белка и подавленный синтез прокальцитонина.

В седьмой главе дана подробная характеристика созданных моделей прогноза с помощью машинного обучения по методу «Случайный лес». Облегчают понимание материала графическое изображение моделей в приложениях диссертации. Модели построены на основе ведущих критериев, оказывающих влияние на развитие неблагоприятного исхода: лабораторные показатели, этиология пневмонии, клинические проявления.

В восьмой главе диссертации автор анализирует эффективность внедрения в практику бюджетных медицинских учреждений стационарного типа созданные модели прогнозов больных ВИЧ-инфекцией с бактериальным и пневмоцистным поражением легких. Модели позволяют выбрать тактику и пути коррекции комплексной терапии.

Обсуждение результатов содержит сопоставление полученных данных с содержанием работы отечественных и зарубежных авторов, в полном объеме отражает все этапы исследования, новизну, практическое значение научных положений диссертации, позволяет оценить перспективы их дальнейшего использования.

Степень обоснованности 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 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 с учетом многолетнего анализа сплошной выборки умерших больных ВИЧ-инфекцией доказана основная патология, послужившая причиной летального исхода. Среди большого многообразия неспецифических заболеваний органов дыхания проанализированы и выделены наиболее значимые, такие как пневмония бактериальная, пневмоцистная и неуточненная. С учетом полученных данных впервые проведено прогнозирование летальных исходов больных ВИЧ-инфекцией при условии отсутствия АРТ на период до 2023 года.

Впервые проанализированы внебольничные бактериальные пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией с наркологическим анамнезом с учетом большого многообразия факторов. Установлено более агрессивное клиническое течение пневмонии у ПИН, при низком уровне CD4+ лимфоцитов в крови характерно отсутствие классических признаков пневмонии (лихорадки, кашля).

Впервые доказано неблагоприятное воздействие на исход у больных ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией заболеваний печени, активной наркотической зависимости, полиэтиологического поражения (бактериального, грибкового, вирусного) легких.

Автором впервые проведен мониторинг микробиоты респираторного тракта у больных ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией, выделением значимости условно-патогенной микрофлоры. Впервые выявлены и проанализирован фактор, влияющие на массивность роста комменсала *Srt. viridans*, а также выявлены устойчивые штаммы к пенициллину и эритромицину. Проанализированы факторы, влияющие на массивность колонизации *Srt. viridans* в биоматериале у больных ВИЧ-инфекцией с бактериальной пневмонией.

Созданные диссертантом модели прогноза, полученные с помощью машинного обучения, являются уникальными.

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 бактериальной и пневмоцистной пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией, причинах, условиях развития и неблагоприятного исхода, способах прогнозирования течения и эффективности лечения коинфекции. Разработанные автором модели «Способ прогнозирования летального исхода у больных ВИЧ-инфекцией с внебольничной бактериальной пневмонией» и «Способ прогнозирования летального исхода у больных ВИЧ-инфекцией с пневмоцистной пневмонией» позволяют совершенствовать лечебно-диагностический процесс, формировать индивидуальную тактику ведения пациента в динамике, с учетом имеющихся иммунологических, клинико-микробиологических показателей, а также сопутствующей патологии. Внедрение данных разработок способствовало повышению эффективности лечения бактериальной пневмонии на 37,9%, а пневмоцистной пневмонии – на 22,2%.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.

Результаты исследования могут быть использованы в медицинских учреждениях стационарного типа, оказывающих помощь больным ВИЧ-инфекцией и проводящим дифференциальный диагноз заболеваний органов дыхания. Материалы диссертации могут быть использованы в учебном процессе клинических кафедр терапии, внутренних болезней, фтизиатрии, инфекционных болезней, при освоении образовательных программ специалитета, ординатуры, аспирантуры, дополнительного последиplomного образования по специальностям «Лечебное дело», «Инфекционные болезни», «Терапия», «Фтизиатрия».

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

Содержание диссертационной работы соответствует паспорту научной специальности 3.1.22. – инфекционные болезни.

Основные положения диссертации изложены в 36 научных публикациях, в том числе в 31 статье в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий ВАК РФ для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора наук, 11 статей из них опубликованы в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus). Имеется одно свидетельство о регистрации базы данных.

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

Автореферат диссертационной работы изложен на 42 страницах, соответствует всем требованиям к его оформлению, а также содержанию и выводам диссертации.

В целом диссертация Пузырёвой Л.В. оценивается положительно, без принципиальных замечаний.

При рецензии работы возникли вопросы для дискуссии, на которые прошу ответить:

1. В Вашей диссертационной работе подробно описаны поражения легких, вызванные бактериями, туберкулезом, а также грибковой этиологии. Встречались ли у исследуемых Вами пациентов поражения легких, вызванные другими агентами?
2. Какие коморбидные заболевания были диагностированы у исследуемых Вами пациентов?

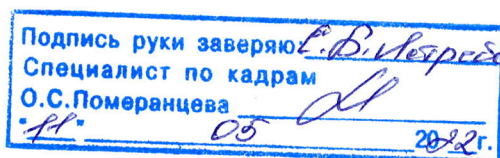
Аргументированное заключение.

Диссертационная работа Пузырёвой Ларисы Владимировны на тему «Клиника, диагностика, прогноз исходов течения бактериальной и пневмоцистной пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.22 – инфекционные болезни, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение проблемы повышения эффективности лечения больных ВИЧ-инфекцией с бактериальной и пневмоцистной пневмонией на основе дифференцированного клинико-этиологического подхода к тактике ведения пациентов в зависимости от степени риска неблагоприятного течения заболевания, имеющей важное научное и практическое значение для инфектологии.

Диссертационная работа Пузырёвой Ларисы Владимировны «Клиника, диагностика, прогноз исходов течения бактериальной и пневмоцистной пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией» полностью соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями в редакции Постановления Правительства от 21.04.2016 г. № 355, от 02.08.2016 г. № 748), предъявляемым к докторским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.22. - Инфекционные болезни.

Официальный оппонент:

Ястребова Елена Борисовна, доктор медицинских наук (14.01.09, 14.02.03), доцент ВАК, профессор кафедры социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации



Е. Б. Ястребова



« 11 » мая 2022 г.

Подпись доктор медицинских наук, доцента, профессора кафедры социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии Е.Б. Ястребовой заверяю

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д.6.

Электронная почта: info@samsmu.ru

Приемная ректора: Тел.: 8 (812) 338-78-95, Факс.: 8 (812) 338-66-02,

e-mail: info@1spbgmu.ru

телефон оппонента: (812) 407 8332, +7 (911) 937 2549, e-mail: elena_yastrebova@inbox.ru