

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Бородулиной Елены Александровны, заведующего кафедрой фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, на диссертацию 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 темы. Болезни органов дыхания сохраняют в настоящее время лидирующие позиции по заболеваемости во многих странах мира. Одной из глобальных проблем, оказывающей влияние на показатели болезней органов дыхания является высокое распространение ВИЧ-инфекции во всем мире. В РФ регистрируется высокая распространенность ВИЧ-инфекции, которая в свою очередь сдерживает показатели снижения заболеваемости туберкулезом. В последние годы отмечается неуклонный рост заболеваемости туберкулезом именно пациентов с ВИЧ-инфекцией, в некоторых регионах достигая половины всех случаев впервые зарегистрированного туберкулеза. ВИЧ-инфекция является индикатором многих инфекционных заболеваний легких, в первую очередь пневмоцистной и бактериальной пневмоний. ВИЧ-инфекция в России стала затрагивать не только группы высокого риска, но и широкие слои населения, так как теперь заражаются не только потребители инъекционных наркотиков, увеличивается число случаев заражения в результате «незащищенных» половых контактов, и детей путем вертикальной передачи. Надо учитывать, что заболевают чаще лица молодого и среднего возраста, составляющих основной трудовой и репродуктивный потенциал страны. Задачей системы здравоохранения и общества в целом является сдерживание эпидемии, поиск новых высокоэффективных методов предупреждения распространения инфекций, повышения качества диагностики и лечения.

Доступность высокоэффективной антиретровирусной терапии (АРТ) для лечения ВИЧ-инфекции позволила значительно улучшить прогноз, но остается проблема отсутствия приверженности к АРТ у многих пациентов с ВИЧ-инфекцией, что способствует развитию выраженного иммунодефицита, в результате чего и развиваются оппортунистические/вторичные и в первую очередь заболевания легких, являющиеся одними из основных причин смерти. Основной причиной летальных исходов является туберкулез и пневмонии различного генеза. Отмечается рост бактериальных внебольничных пневмоний, особенности течения которых еще изучаются. Представляет трудности в РФ верификация пневмоцистной пневмонии, которая подробно изучалась за рубежом, так как была основным оппортунистическим проявлением ВИЧ-инфекции. Все эти проблемы легли в основу научной работы Пузырёвой Л.В., что делает данную диссертационную работу безусловно актуальной, современной и востребованной практическим здравоохранением.

Целью научного диссертационного исследования 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. Для достижения цели было сформировано 6 задач, соответствующих основным разделам диссертационного исследования.

Достоверность и новизна полученных автором результатов.

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

В диссертации присутствует логичность и стройность построения работы, анализ результатов проводился на принципах доказательной медицины и соответствует

современным требованиям. На каждом из запланированных этапов для проведения исследования использованы адекватные методы, позволяющие реализовать поставленные задачи и сделать соответствующие выводы. Объем материала позволил автору сформулировать положения, выносимые на защиту, сделать научно-обоснованные выводы, которые полностью вытекают из содержания и отражают сущность диссертационного исследования. Практические рекомендации обоснованы, сформулированы конкретно.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации.

Автор впервые на примере Омской области получила и систематизировала данные о частоте летальных исходов больных ВИЧ-инфекцией с выделением доли каждой нозологии, в том числе заболеваний органов дыхания с выявлением и анализом этиологии внебольничной пневмонии. Официальная статистическая форма по причинам летальных исходов больных ВИЧ-инфекцией отсутствует. В регионах формируется по каждому случаю «Оперативное донесение о смерти больного ВИЧ/СПИД», которые анализируются только по возрастно-половому критерию, без оценки заключительного клинического диагноза. Автором самостоятельно были проанализированы указанные донесения, сформированы базы данных, по результатам которых получены вышеуказанные новые данные.

При построении прогнозов летальных исходов у больных ВИЧ-инфекцией при отсутствии комплаентности на ближайшие пять лет отмечен рост бактериальной и пневмонии неуточненной этиологии.

Автором проведена комплексная оценка бактериальной пневмонии по клиническим, рентгенологическим, микробиологическим, иммунологическим и лабораторным показателям в зависимости от пристрастия к употреблению инъекционных наркотиков больных ВИЧ-инфекцией. С учетом полученных данных выявлены предикторы, влияющие на развитие неблагоприятного исхода в период ближайших 2-х месяцев и 2-х лет от момента регистрации внебольничной бактериальной пневмонии.

Впервые осуществлен детальный анализ взаимосвязи бактериальных ассоциаций с микроорганизмами других таксономических групп и частотой летальных исходов у больных ВИЧ-инфекцией.

Интересны данные по анализу микробиома респираторного тракта, что в последнее время является крайне актуальным исследованием в связи с возникновением новых парадигм. У больных ВИЧ-инфекцией с пневмонией при посеве мокроты высевалась условно-патогенная микрофлора (85,2%), что зависело от клинической стадии ВИЧ-инфекции и курения. Микробно-микозные ассоциации встречались у 67,8% пациентов, регистрация которых зависела от уровня РНК ВИЧ в крови больных.

Streptococcus gr. viridans являются частью нормальной флоры полости рта (10^4 КОЕ), дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, урогенитального тракта, кожи и относятся к комменсалам. Автора заинтересовала частота выявления данного микроорганизма у больных ВИЧ-инфекцией с клинико-рентгенологическими признаками пневмонии. Впервые было проведено сопоставление клинических групп по результатам микробиологического исследований в указанной группе больных. Было выявлено, что на массивность роста *Streptococcus gr. viridans* более 10^6 КОЕ/мл в мокроте больных ВИЧ-инфекцией с воспалительными изменениями в легких оказывали влияние: контаминация другой бактериальной (патогенной и/или условно-патогенной) флоры, стадия ВИЧ-инфекции, вирусная нагрузка РНК ВИЧ в крови и прием АРТ.

Показана клиническая картина пневмоцистной пневмонии при сочетанном поражении легких бактериальной неспецифической микрофлорой, туберкулезом и цитомегаловирусной инфекцией.

С помощью моделей прогноза сформирован клинико-этиологический подход к оценке риска летального исхода больных ВИЧ-инфекции, с внебольничной пневмонией, вызванных бактериями и их ассоциациями.

Модель прогноза у больного ВИЧ-инфекцией при развитии пневмоцистной пневмонии с учетом клинико-лабораторных показателей позволяет предположить исход заболевания.

Результаты, полученные автором в ходе диссертационного исследования, способствуют более глубокому пониманию особенностей клинического течения бактериальной и пневмоцистной пневмонии на фоне ВИЧ-инфекции, причин развития неблагоприятного исхода, способов прогнозирования характера течения и результата лечения коинфекции. Разработанные 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 оптимизировать лечебно-диагностический процесс, формировать индивидуальную тактику ведения пациента с учетом имеющихся иммунологических, клинико-микробиологических показателей, ко- и мультиморбидности. Внедрение данных разработок способствовало повышению эффективности лечения бактериальной пневмонии на 37,9%, а пневмоцистной пневмонии – на 22,2%.

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

Диссертационная работа построена по традиционному плану, изложена на 322 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, глав собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, списка сокращений и условных обозначений, иллюстративного материала (59 таблиц, 30 рисунков).

В разделе «Введение» обоснована актуальность темы диссертационного исследования, сформулированы задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту, апробация результатов, внедрение исследований, публикации, а также сведения о структуре и объеме диссертации.

В главе «Обзор литературных данных» диссертантом представлен динамический сравнительный анализ международных, отечественных и региональных данных по заявленным к изучению аспектам работы (бактериальная пневмония, пневмоцистная пневмония у больных ВИЧ-инфекцией, роль *Streptococcus gr. viridans* и прогнозы исходов больных ВИЧ-инфекцией) в диапазоне последнего десятилетия. Первый раздел обзора литературы посвящен оценке эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции, внебольничной пневмонии, в мире, РФ, СФО и Омской области. Во втором разделе автором дано подробное описание клинико-рентгенологических проявлений оппортунистических заболеваний, с последующим переходом на характеристику бактериальной пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией. Показано, что в современных условиях на течение бактериальной пневмонии у ВИЧ-инфицированного больного нередко негативное влияние оказывают прогрессирующие сопутствующие заболевания, которые могут развиваться не независимо от ВИЧ-инфекции, либо наоборот, тесно коррелировать. Течение бактериальной пневмонии также зависит от наличия вредных привычек у больного.

В разделе посвященном изучению роли комменсала *Streptococcus gr. viridans* на развитие бактериальных инфекционных заболеваний у ВИЧ-инфицированных лиц диссертант обращает внимание на неоднородность и противоречивость мнений по данному вопросу. Представляется исчерпывающая информация о возникновении бактериальных эндокардитов, сепсиса у пациентов с иммуносупрессией, вызванных *Streptococcus gr. viridans*.

В отдельном разделе автор обсуждает клинические, проблемы современной диагностики, адекватной терапии и профилактики пневмоцистной пневмонии. Основным предиктором развития всех оппортунистических и вторичных заболеваний является низкая приверженность больных ВИЧ-инфекцией к лечению и врачебным рекомендациям.

В заключительном разделе диссертантом проведен анализ работ, посвященных проблеме прогнозирования характера течения и исхода ВИЧ-инфекции у больных с бактериальной и пневмоцистной пневмонией. Отмечается, что в имеющихся работах авторы описывают прогностические модели бактериальной пневмонии без учета ВИЧ-положительного статуса больного, а для пневмоцистной пневмонии – вообще прогностические модели отсутствуют. Кроме того, рекомендации и модели носят эмпирический характер и малоприменимы в повседневной клинической практике, что позволяет считать задачу прогнозирования течения ВИЧ-инфекции на фоне бактериальной и пневмоцистной пневмонии не решенной в полном объеме и требующей дальнейшего изучения.

В главе 2 представлен дизайн каждого этапа исследования, описана характеристика критериев включения/исключения, критериев вариантов течения заболевания (благоприятный и неблагоприятный). Облегчают восприятия материала созданные блок-схемы этапов исследования. Подробно описана методика статистической обработки данных.

Глава 3 посвящена анализу причин летальных исходов у больных ВИЧ-инфекцией на примере Омской области за 6-и летний период. Из 1599 клинических случаев ВИЧ-инфекции выделены и ранжированы основные клинические диагнозы больных по нозологиям и, по возможности, этиологии. Доказана наиболее часто встречаемая патология в исследуемой группе больных – это заболевания органов дыхания. Выявлена и подтверждена частая причина поражения легких, среди которой на первом месте туберкулез, а затем пневмония бактериальной, неуточненной, пневмоцистной, микозной и вирусной этиологии. В этой же главе показан прогноз летальных исходов у больных ВИЧ-инфекцией при отсутствии приверженности к АРТ.

В главе 4 проанализированы влияния отдельных социальных, эпидемиологических, медицинских факторов, клинических характеристик бактериальной пневмонии у ВИЧ-инфицированных лиц с учетом их наркотической зависимости. Автор выделил особенности лабораторных, клинических, рентгенологических проявлений и микробиологических характеристик мокроты в изучаемых группах больных. В главе подробно отражена информация о предикторах, влияющих на развитие неблагоприятного исхода в течение 2-х месяцев и в период до 2-х лет от момента регистрации бактериальной пневмонии у ВИЧ-инфицированного пациента.

Глава 5, как наиболее интересная, представлена описанием микрофлоры бронхиального дерева с выделением родового и видового состава микроорганизмов у 619 больных ВИЧ-инфекцией с инфекциями нижних дыхательных путей. При исследовании мокроты изолированные грамположительные кокки встречались в 49%, грамотрицательные микроорганизмы – в 14%, микробные ассоциации – в 24%, грибково-бактериальные – у 67,8% случаев. При анализе бронхо альвеолярного лаважа бактериальная грамположительная монокультура была выявлена у 16,5%, грамотрицательная монокультура – у 11,5%, двухкомпонентная микробная ассоциация у 17,3%, трехкомпонентная – у 13,7%, грибково-бактериальная у – 41,0% больных ВИЧ-инфекцией.

Str. viridans достаточно часто встречался в результатах исследования мокроты и бронхо альвеолярного лаважа, в связи с чем вызвал интерес у автора в дальнейшем изучении больных этой группы. *Str. viridans* – относится к представителям нормальной флоры глотки и при регистрации его в биоматериале чаще не вызывает интереса. Было предположено, что возможно у больных ВИЧ-инфекцией этот комменсал может проявлять себя иначе. Этиологически значимая концентрация *Str. viridans* от 10^5 КОЕ/мл наблюдалась лишь у некоторых больных, в связи с чем по результатам дискриминантного анализа выявлено влияние регистрации патогенной и/или условно-патогенной флоры в биоматериале, стадии ВИЧ-инфекции, уровня вирусной нагрузки РНК ВИЧ в крови, отсутствие АРТ на массивность роста *Str. viridans*. При анализе чувствительности

Streptococcus gr. viridans к антибактериальным препаратам выявлены штаммы, устойчивые к пенициллину и эритромицину.

Глава 6 посвящена изучению клинико-иммунологических особенностей пневмоцистной пневмонии, представленной в виде вторичного монозаболевания и в сочетании с другими бактериальными и вирусными коинфекциями легких. Интересным и важным наблюдением автора является то, что изолированная пневмоцистная пневмония встречалась только у 46% больных, в остальных случаях морфологически доказана коинфекция с туберкулезом лёгких, бактериальной пневмонией и цитомегаловирусной пневмонией. Выявлены факторы влияющие на неблагоприятный исход. Данная глава привлекает морфологическими доказательствами сочетанного поражения легких у больных ВИЧ-инфекцией.

В главе 7 дана характеристика созданных моделей прогноза летального исхода у больных ВИЧ-инфекцией с бактериальной и пневмоцистной пневмонией. Глава написана кратко, однако для лучшего визуального восприятия имеются рисунки моделей прогноза, которые указаны в приложении диссертации.

В главе 8 представлены результаты анализа эффективности внедрения в практическое здравоохранение созданных моделей прогноза. Описан алгоритм выбора тактики и пути коррекции комплексного (диагностического и лечебного) подхода.

Обсуждение результатов представляет собой корректное сопоставление полученных данных с содержанием существующих отечественных и зарубежных литературных источников, посвященной изучаемой проблеме. Обсуждение 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.

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».

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 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.

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 самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной проблемы – повышение 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, что имеет важное научное и практическое значение для инфекционной патологии.

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, и в ред. постановления Правительства РФ от 11.09.2021 № 1539), предъявляемым к докторским диссертациям, а автор Пузырёва Лариса Владимировна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.22. - Инфекционные болезни.

Официальный оппонент:

Бородулина Елена Александровна, доктор медицинских наук (14.00.26), профессор ВАК, заведующий кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Е. А. Бородулина

« 27 » апреля 2022 г.

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России
Адрес: 443099, Российская Федерация, г. Самара, ул. Чапаевская, 89
Электронная почта: info@samsmu.ru
Приемная ректора: +7 (846) 374-10-01
телефон оппонента: +7 846 374 10 04 доб. 4763, e-mail: borodulinbe@yandex.ru

Подпись Е.А. Бородулиной заверяю.

