

ОТЗЫВ

официального оппонента, заведующего кафедрой фтизиатрии и пульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Елены Александровны Бородулиной на диссертацию Егоровой Юлии Олеговны на тему: «Рецидивы туберкулеза у больных с сочетанной ВИЧ-инфекцией», представленную к официальной защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия

Актуальность диссертационной работы. Несмотря на достигнутое снижение основных эпидемиологических показателей по существенному сокращению заболеваемости, распространенности и смертности от туберкулеза в ряде стран мира нарастает проблема ВИЧ-ассоциированного туберкулеза. Значение ВИЧ-инфекции, как фактора, сдерживающего темпы снижения заболеваемости туберкулезом, признано во всем мире. Лидеры всех государств-членов ООН взяли на себя обязательство к 2030 году «положить конец эпидемии туберкулеза», подкрепив его конкретными контрольными и целевыми показателями.

В Российской Федерации темпы снижения заболеваемости составляют около 5,0 % в год, опережая показатели в мире, составляющие 2,0 %. При этом доля пациентов с ВИЧ-инфекцией составляет уже более 20%, достигая в некоторых регионах более половины от всех впервые выявленных больных туберкулезом. Таким образом, для территорий с высоким уровнем распространения ВИЧ-инфекции проблема становится особо актуальной. Выявление туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией, является сложной задачей из-за клинко-иммунологических и патоморфологических особенностей, затрудняющих верификацию диагноза.

В настоящее время отмечается тенденция к появлению рецидивов

туберкулезного процесса у ранее снятых с учета. Одной из причин этого является качество лечения и обследования излеченных от туберкулеза больных при переводе в III группу диспансерного наблюдения (ДН). Среди таких пациентов все чаще появляются ВИЧ-инфицированные.

Проблема рецидивов туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией остается недостаточно изученной и представляет научный интерес. Иркутская область является регионом, одним из первых столкнувшимся с сочетанной патологией туберкулеза и ВИЧ-инфекции, и может служить моделью для всестороннего изучения факторов, способствующих рецидивам и неблагоприятным исходам заболевания, совершенствованию на этой основе организации противотуберкулезных мероприятий для пациентов с иммунодефицитом. Решению этой актуальной проблемы и посвящена диссертационная работа Егоровой Юлии Олеговны.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Научные положения, выводы и рекомендации аргументированы и вытекают из проведенных автором исследований.

Положение 1 отражает эпидемиологическую ситуацию по туберкулёзу и ВИЧ-инфекции в Иркутской области. Несмотря на улучшение показателей по туберкулёзу, доля пациентов с ВИЧ-инфекцией среди впервые выявленных больных туберкулезом растет, среди которых увеличиваются генерализованные формы туберкулеза. Высокий уровень наркотической и алкогольной зависимостей способствуют недостаточной приверженности к антиретровирусной терапии (АРТ) больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, что проявляется низким иммунным статусом, способствующим рецидиву туберкулеза. Диссертант рекомендует проводить мультиспиральную компьютерную томографию органов грудной клетки при переводе в III группу диспансерного наблюдения и при снятии с диспансерного учета всем пациентам с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, а при отсутствии возможности широкого применения мультиспиральной компьютерной томографии в регионах – пациентам с иммуносупрессией при количестве CD4⁺ лимфоцитов менее $0,350 \times 10^9$.

В положении 2 показано, что рецидивы туберкулеза развиваются у больных ВИЧ-инфекцией в среднем через $3,2 \pm 0,4$ года после снятия с диспансерного наблюдения, и характеризуются более высоким удельным весом диссеминированных, генерализованных форм туберкулеза с поражением ЦНС по сравнению с рецидивами без ВИЧ-инфекции. МЛУ и пре-ШЛУ возбудителя при рецидивах туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией выше в 2,5 раза, чем у больных без ВИЧ-инфекции. Рецидивам туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией способствуют злоупотребление алкоголем, наркотическая зависимость, отсутствие или низкая приверженность к АРТ. У больных без ВИЧ-инфекции наряду со злоупотреблением алкоголя, к рецидивам предрасполагают ХОБЛ с тяжелым течением и частыми обострениями, психические заболевания, прием иммуносупрессивной терапии. Это доказывает, что до старта антиретровирусной терапии пациентам с ВИЧ-инфекцией с иммуносупрессией при количестве $CD4^+$ лимфоцитов менее $0,350 \times 10^9$, во избежание развития распространенных форм туберкулеза, целесообразно выполнение мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки вместо обзорной рентгенографии легких. В III группе диспансерного наблюдения пациентам с иммуносупрессией рекомендуется назначение противорецидивных курсов противотуберкулезными препаратами по решению врачебной комиссии.

Положение 3 отражает эффективность лечения пациентов с рецидивами туберкулеза. Клиническое излечение у пациентов с рецидивами туберкулеза как с ВИЧ-инфекцией, так и без ВИЧ-инфекции достигается одинаково часто. Летальный исход бывает у больных с сочетанной патологией в 4,4 раза чаще. Причинами летального исхода у 84,2 % больных с рецидивами является генерализация туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции, у 15,8 % – осложнения туберкулеза, а причинами смерти при рецидивах туберкулеза без ВИЧ-инфекции – осложнения туберкулеза и прогрессирование хронических заболеваний. Автором предложено при переводе в III группу диспансерного наблюдения с целью предотвращения ранних рецидивов туберкулеза учитывать показатели иммунного статуса и вирусной нагрузки. Важным компонентом в работе является отражение работы Call-центра с отслеживанием приема пациентом звонков от

оператора и повышением приверженности ежедневному приему лекарственных препаратов.

В положении 4 указана возможность использования математической модели прогнозирования исхода туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Учитывая высокую точность модели, обосновано рекомендовать ее использование у пациентов с ВИЧ-инфекцией на этапе начала лечения для определения риска неблагоприятного исхода туберкулеза.

Достоверность и новизна полученных автором диссертации результатов. Новизна и достоверность научных положений и выводов базируется на достаточном по своему объему клиническом материале, современных методах обследования пациентов, скрупулезной статистической обработке данных, основанной на принципах доказательной медицины.

Выявлен неуклонный рост удельного веса пациентов с ВИЧ-инфекцией среди впервые выявленных больных туберкулезом в течение последних 10 лет в муниципальных образованиях Иркутской области.

Автором дополнены сведения о факторах, способствующих рецидиву туберкулеза, среди больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции. Установлено, что множественная и пре-широкая лекарственная устойчивость возбудителя выявляются у больных с рецидивом туберкулеза и ВИЧ-инфекцией в 2,5 раза чаще. Частота летальных исходов рецидивов туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией в 4,4 раза выше, чем у больных с рецидивами туберкулеза без ВИЧ-инфекции. Летальный исход у 84,2 % пациентов связан с тяжелыми проявлениями ВИЧ-инфекции. Впервые предложена модель прогнозирования исхода рецидива туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией с точностью прогностической модели 91,7 %.

Практическая значимость полученных Егоровой Ю.О. результатов исследования заключается в выявлении факторов риска рецидивов туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией, позволяющих своевременно осуществлять профилактику рецидивов заболевания. Обоснован дифференцированный подход к мероприятиям по профилактике рецидива туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Материалы проведенного научного исследования вошли в монографию «Коинфекция туберкулез и ВИЧ: эпидемиология, клиника, лучевая диагностика» (2021), учебное пособие для врачей «Актуальные вопросы туберкулеза и ВИЧ-инфекции» (2022), внедрены в учебный процесс кафедры туберкулеза и инфекционных болезней ИГМАПО — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, а также используются на циклах повышения квалификации для врачей-фтизиатров, врачей-инфекционистов на кафедре туберкулеза и инфекционных болезней ИГМАПО. Методические рекомендации для врачей «Тактика ведения пациентов с туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией на диспансерном этапе» (2023) применяются во фтизиатрической службе Иркутской области.

Диссертация изложена на 167 страницах машинописного текста и состоит из введения, 6 глав, включающих аналитический обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты собственных исследований, обсуждение результатов исследования, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложений. Диссертация содержит 30 таблиц и 23 рисунка. Список литературы включает 179 источников, из них 30 зарубежных и 149 отечественных авторов.

Обзор литературы состоит из четырех подразделов представляющих проблему туберкулеза и ВИЧ-инфекции многогранно. Первая часть обзора литературы характеризует эпидемиологическую ситуацию по туберкулёзу в мире, затронуты вопросы заболеваемости, распространённости и смертности от туберкулёза и ВИЧ-инфекции в разных странах. Во втором представлены статистические данные, проведен сравнительный анализ заболеваемости туберкулезом и ВИЧ-инфекцией по федеральным округам, показаны основные факторы, неблагоприятно влияющие на эпидемиологическую ситуацию. Третий подраздел посвящён проблеме рецидивов туберкулёза на фоне ВИЧ-инфекции. Отражены показатели частоты регистрации рецидивов в Российской Федерации. Представлены основные клинические проявления рецидивов туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции. Проанализированы данные об основных факторах риска развития заболевания, возможностях ранней диагностики туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией и его профилактики. Завершающий подраздел обзора литературных

источников посвящен анализу лекарственной устойчивости и особенностям клинических проявлений у больных с туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией.

Поиск путей своевременной диагностики, лечения и профилактики рецидивов туберкулеза, в том числе для больных ВИЧ-инфекцией, является чрезвычайно важным для фтизиатров и определяет актуальность и научную новизну проведенного диссертантом исследования.

Целью исследования явилось выявление причин, течения, клинических проявлений рецидивов туберкулеза у больных с сочетанной ВИЧ-инфекцией и разработка методики прогнозирования исхода туберкулеза у этой категории больных.

Для осуществления поставленной цели автором сформулировано 5 задач, соответствующих основным разделам диссертационного исследования.

Иллюстративный материал представлен 30 таблицами и 23 рисунками.

Во **введении** четко обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, степень разработанности темы исследования, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов, соответствие диссертации паспорту научной специальности, внедрение результатов исследования, публикации и личный вклад автора в получение научных результатов.

В главе, посвященной описанию материала и методов исследования, представлен дизайн обсервационного когортного проспективного исследования, с подробной характеристикой критериев включения, временных периодов, анализируемых факторов. Представленные блок-схемы отражают все этапы исследования и облегчают понимание решения отдельных задач. Подробно описаны методы обследования и методики проведения статистической обработки данных.

Результаты собственных исследований состоят из 4 глав.

Глава 3 диссертации, отражает результаты собственных наблюдений автора, посвящена изучению эпидемиологической ситуации по туберкулезу и

ВИЧ-инфекции на территории Иркутской области с 2010 по 2022 гг. Выявлено снижение заболеваемости, распространенности и смертности от туберкулеза, но отмечен рост удельного веса пациентов с ВИЧ-инфекцией в структуре впервые выявленных больных туберкулезом. Определены основные положительные и отрицательные тенденции в эпидемиологии туберкулеза при сравнении этих временных периодов.

В 4 главе автор оценивает эффективность диспансерного наблюдения пациентов с сочетанной патологией туберкулеза и ВИЧ-инфекции, факторы, влияющие на клиническое излечение туберкулеза. Диссертантом установлено, что у больных в I группе диспансерного наблюдения (ДН) уровень CD4⁺ лимфоцитов значимо выше в сравнении больными III группы ДН. У пациентов в III группе ДН из-за снижения числа явок к врачу фтизиатру и инфекционисту контроль приема АРТ недостаточный, вирусная нагрузка значимо выше, не смотря на то, что АРТ была назначена раньше, чем пациентам I группы ДН. Наиболее уязвимой группой оказались пациенты с клиническим излечением туберкулеза, поскольку, недостаточен контроль антиретровирусной терапии (АРТ), среднее содержание CD4⁺ лимфоцитов существенно ниже $(0,315 \pm 0,02) \cdot 10^9$ клеток/л, чем у больных I группы ДН $(0,402 \pm 0,02) \cdot 10^9$ клеток/л. Следовательно, у данной категории больных имеется высокий риск рецидива туберкулеза. В клинической структуре туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией преобладали инфильтративный и, диссеминированный туберкулез, множественная лекарственная устойчивость встречалась у 29,9% больных I группы ДН, этот показатель существенно выше, чем у пациентов, которые были клинически излечены от туберкулеза. Проанализированы исходы заболевания у пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией через год и выявлен высокий удельный вес летальных исходов – 11,3 %, а так же высокий показатель прерывания лечения 18,5% в I группе ДН.

В 5 главе диссертации нашли отражение клинические проявления рецидивов туберкулеза в сравнении у ВИЧ-инфицированных пациентов и больных без ВИЧ-инфекции, микробиологические свойства возбудителя, факторы риска рецидива и эффективность лечения. Выявлено, что рецидивы туберкулеза у пациентов с сочетанной патологией характеризуются ранним началом, в среднем

через $(2,1 \pm 0,1)$ года с момента перевода в группу клинического излечения. Клинические проявления туберкулеза у этих пациентов со склонностью к генерализации процесса и поражению ЦНС. Бактериовыделение встречается одинаково часто среди пациентов с рецидивами туберкулеза с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции, но риск возникновения множественной и широкой лекарственной устойчивости возбудителя в 2,5 раза выше у пациентов с ВИЧ-инфекцией, что отражается на длительности и эффективности химиотерапии.

Летальные исходы возникали чаще у пациентов с коинфекцией и связаны с прогрессированием ВИЧ-инфекции и оппортунистических инфекций на фоне тяжелого иммунодефицита. У пациентов с рецидивами туберкулеза без ВИЧ-инфекции летальным исходам способствовали осложнения распространенных форм туберкулеза и обострения хронических заболеваний.

В 6 главе поэтапно показан алгоритм разработки математической модели прогнозирования исхода туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Проведена стандартизация данных и дискриминантному анализу подвергнуты были те факторы, которые можно выявить у пациента в момент постановки диагноза. Наибольший вклад, как факторы неблагоприятного течения туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией, вносили «длительность течения ВИЧ-инфекции от момента выявления до регистрации туберкулеза впервые» – 25,2 % и «длительность ВИЧ-инфекции от момента выявления» – 23,8 %, а также «наркотическая зависимость» – 9,5 %. По 4,5 % и 4,1 % пришлось на «наличие множественной лекарственной устойчивости» и «длительность приема АРТ» соответственно. С применением дискриминантного анализа была построена математическая модель прогнозирования исхода туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией с точностью не менее 91,7%. Показаны результаты работы Call-центра и доказано, что подключение к Call-центру не влияло на снижение летальности у больных с впервые выявленным туберкулезом, но повышало шансы на клиническое излечение туберкулеза.

Все запланированные этапы исследования проведены последовательно и скрупулезно.

В заключении нашли отражение все разделы диссертационного исследования, обсуждение результатов, полученных автором в процессе научной

работы. Выводы и практические рекомендации соответствуют цели, задачам и вытекают из данных, полученных в результате научного исследования. Объем выборки свидетельствует о весомости полученных результатов с корректным статистическим анализом результатов, что позволило получить объективные данные и свидетельствует о научной обоснованности и убедительности основных положений, выносимых на защиту.

Практические рекомендации логично сформулированы, апробированы и могут быть широко использованы в амбулаторной практике.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы. Результаты исследования могут использоваться в учреждениях противотуберкулезной службы и центрах СПИД. Результаты исследования и разработанные диссертантом алгоритмы могут быть положены в основные направления работы врачей фтизиатров, инфекционистов оказывающих помощь как на этапе профилактики и диагностики туберкулеза, так и в период лечения. Полученные автором данные могут использоваться в учебном процессе кафедр фтизиатрии, высшего и постдипломного образования медицинских вузов в преподавании разделов «Выявление и диагностика туберкулеза», «Диспансерное наблюдение больных туберкулезом», «Профилактика туберкулеза».

Личный вклад автора заключается в планировании, организации и проведении исследования, формулировании цели и реализации задач, определении методов исследований (в том числе и статистической обработки), создании электронных баз данных, написании диссертации, статей по теме исследования.

Материалы диссертации широко апробированы, в том числе основные положения диссертации представлены на научно-практических форумах в виде устных и стендовых докладов и одобрены: на Всероссийской конференции с международным участием «Туберкулез и другие социально-значимые инфекции: научные достижения и особенности медицинской практики» (Иркутск, 2018); на 7-й ежегодной научной конференции ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России «Современные тенденции развития фтизиатрии» (Новосибирск, 2019); на 9-й Ежегодной научной

конференции «Фтизиатрия сегодня и завтра» ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России (Новосибирск, 2021); на 8-м Международном интеллектуальном конкурсе студентов для аспирантов, докторантов, представлен проект «Клинические проявления рецидивов туберкулеза у лиц с ВИЧ-инфекцией в Иркутской области» (Москва, 2019); на 3-й научно-практической конференции «Взаимодействие инфекционных и неинфекционных заболеваний: влияние на прогноз и качество жизни пациентов» (Москва, 2023).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с научным направлением кафедры туберкулеза и инфекционных болезней Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования - филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ «Эпидемиология, клиника, лечение и профилактика туберкулеза».

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

По материалам диссертации опубликовано 9 работ, в том числе 3 - в научных журналах и изданиях, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации, в том числе 1 статья входящая в реферативную базу данных Scopus.

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.26. Фтизиатрия (пункт 1 – общие вопросы фтизиатрии; пункт 4 – средства и методы диагностики социально-значимых инфекций, предикторы их неблагоприятного течения).

Заключение

Диссертацию Егоровой Юлии Олеговны на тему: «Рецидивы туберкулеза у больных с сочетанной ВИЧ-инфекцией», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия, следует признать завершенным научно-квалификационным исследованием, в

По актуальности, научной новизне, объему исследования диссертационная работа Егоровой Юлии Олеговны на тему: «Рецидивы туберкулеза у больных с сочетанной ВИЧ-инфекцией», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, соответствует требованиям п. 9 – 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства РФ от 25.01.2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия.

профессор

Елена Александровна Бородулина

адрес электронной почты: info@samsmu.ru

Подпись Е. А. Бородулиной верна

Дата: 04.10.2024

