

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук Клевно Надежды Ивановны на диссертационную работу Боровицкого Владислава Семёновича «Совершенствование выявления, диагностики и лечения больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией в пенитенциарных учреждениях», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.16 - фтизиатрия.

Актуальность темы диссертационного исследования не вызывает сомнений. Несмотря на то, что в последние годы эпидемическая ситуация по туберкулезу в России продолжает улучшаться, в тоже время наблюдается существенный рост и распространение двойной инфекции ВИЧ/туберкулез. Диагностика туберкулеза у ВИЧ-инфицированных существенно затруднена по причине изменённой клинической картины и атипичного течения заболевания. Больные ко-инфекцией ВИЧ/туберкулез являются мишенью для неблагоприятного исхода заболевания, в отличие от ВИЧ-инфицированных без туберкулеза, даже на фоне приёма АРВТ. Учитывая, что в настоящее время отмечается концентрация эпидемиологически опасных больных туберкулезом с сочетанной ВИЧ-инфекцией в МЛС, актуальность исследований, направленных на повышение эффективности оказания специализированной противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией, находящихся в условиях изоляции учреждений пенитенциарной системы, несомненна.

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

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, обеспечена использованием современных методик научного анализа. Все положения, выносимые на защиту, соответствуют специальности 14.01.16 - фтизиатрия.

В соответствии с поставленной целью и задачами сформированы группы пациентов из 864 человек: 1-я группа - 363 больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез в лечебном учреждении ФСИН, 2-я группа - в количестве 67 больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, проходивших лечение в гражданском ПТД, 3-я группа - в количестве 206 больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции в лечебном учреждении ФСИН, 4-я группа - 228 осуждённых без ВИЧ-инфекции и туберкулеза в исправительном учреждении ФСИН. В 1-й группе выделены три подгруппы в зависимости от времени обнаружения и течения туберкулеза: с впервые выявленным, с рецидивом и с хроническим течением туберкулеза, а также 1-я группа разделена на пять подгрупп по степени иммуносупрессии в зависимости от исходного количества CD₄⁺лимфоцитов.

В процессе наблюдения применялись и оценивались результаты выявления, диагностики и лечения с использованием клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования, что позволяет считать полученные результаты репрезентативными. Также оценены результаты исхода заболевания после амбулаторного наблюдения больных. Проведено сравнение показателей эффективности химиотерапии в зависимости от вида лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза, от ВИЧ-статуса, от первичной схемы лечения.

Выявлены все качественные и количественные признаки влияющие на эффективность лечения больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез в лечебном учреждении ФСИН.

Автор сформулировал шесть положений, выносимых на защиту. Все научные положения аргументированы, обоснованы, рекомендации логичны и последовательны, отражают цель и задачи исследования. Положения, вынесенные на защиту, демонстрируют как теоретическую, так и практическую значимость работы.

Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов

Проведенное исследование выполнено автором на достаточном для

получения достоверных результатов материала. Анализ эпидемиологических показателей проведен на основании данных, представленных в формах федерального статистического наблюдения №8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом», №33 «Сведения о больных туберкулезом» и №61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией», ФСИН-6 (МЕД-1) «Сведения о социально значимых заболеваниях у лиц, содержащихся в учреждениях уголовно-исполнительной системы, и отдельных показателях деятельности медицинской службы» с 2010 по 2020 год (40 форм).

Стоит отметить качественную, с использованием большинства современных статистических методов, обработку результатов выполненной работы, которая соответствует высоким требованиям и позволяет считать их достоверными.

Новизна исследования определяется тем, что впервые выявлены дополнительные клинические признаки с наибольшей чувствительностью и специфичностью для раннего выявления туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, которые актуальны для проведения медицинской сортировки в исправительном учреждении ФСИН. При этом впервые предложена математическая формула для расчета значимости клинических симптомов для выявления туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. Впервые установлена распространенность латентной туберкулезной инфекции у осуждённых в исправительном учреждении ФСИН. Впервые изучены клинические формы, сопутствующая патология, характер внелегочных локализаций, частота и характер бактериовыделения, лекарственной устойчивости возбудителя, вторичные заболевания у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН. Впервые определены качественные и количественные факторы, влияющие на эффективность лечения и выживаемость больных ко-инфекцией ВИЧ/туберкулез в лечебном учреждении ФСИН. Впервые разработан и применен способ математического моделирования для определения вероятности летального исхода у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, при поступлении в стационар ФСИН.

Новизна исследования подтверждается пятью зарегистрированными патентами.

Новая схема выявления туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией с использованием скрининговых клинических признаков в учреждении ФСИН может использоваться в клинической практике гражданских врачей-фтизиатров. Результаты исследования могут быть использованы для совершенствования содержания, структуры и методики преподавания высшей школы по специальностям «Фтизиатрия», «Инфекционные болезни», «Эпидемиология».

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

В диссертационной работе В. С. Боровицкого раскрыты перспективы научной и практической значимости.

Автором выявлена распространенность латентной туберкулезной инфекции у осуждённых в исправительном учреждении ФСИН. При этом научно доказана целесообразность перехода на новую модель скрининга по клиническим признакам туберкулеза у ВИЧ-инфицированных осуждённых в учреждениях ФСИН.

Определено, что необходимо изменить подход к массовым обследованиям ВИЧ-инфицированных осуждённых с использованием пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным: при уровне CD_4^+ лимфоцитов выше 210 кл/мкл для диагностики латентной туберкулезной инфекции с целью формирования группы риска по заболеванию туберкулезом, постановки на диспансерный учёт у фтизиатра и проведения профилактических мер.

Автором доказано, что при проведении химиотерапии туберкулеза у больных с сочетанной ВИЧ-инфекцией необходимо применять способы расчета вероятного исхода лечения, выявлять благоприятные и неблагоприятные прогностические признаки. Необходимость проведения медицинской сортировки поступающих больных ВИЧ-инфекцией с применением разработанных алгоритмов и математических формул для

определения вероятности наличия туберкулеза и риска наступления быстрого летального исхода.

Разработаны новые организационные формы работы с ВИЧ-инфицированными осуждёнными и ведения больных с коинфекцией ВИЧ/туберкулёз, позволяющие добиться повышения эффективности противотуберкулезных мероприятий.

Особое значение для практических врачей имеет создание автором 20 программ, работающих в том числе и на мобильных устройствах, для вычисления вероятности туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, летального (или неблагоприятного) исхода заболевания, множественной лекарственной устойчивости МБТ, дифференциальной диагностики туберкулеза от пневмонии по различному сочетанию клинических и лабораторных данных с наибольшей чувствительностью и специфичностью.

Сформулированные в работе практические рекомендации позволят повысить эффективность профилактических и лечебных противотуберкулезных мероприятий в учреждениях ФСИН.

По теме диссертации опубликовано 49 работ, в том числе, отражающих результаты диссертации – 24, из них: в изданиях из Перечня Университета/Перечня ВАК при Минобрнауки России – 16 статей; в журналах, включенных в международные базы данных (Scopus, WoS) – 8 статей. Зарегистрировано патентов на изобретения – 5, программ для ЭВМ – 20.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в формулировке цели, задач и дизайна исследования. Лично автором проведен поиск и анализ литературы. Осуществлено обследование, лечение больных туберкулезом и последующее динамическое наблюдение. Лично выполнен анализ клинического материала. Самостоятельно разработаны компьютерные программы, выполнено математическое моделирование и статистическая обработка материала. Автором лично сделаны выводы и разработаны практические рекомендации.

Общая характеристика работы, ее содержание и завершенность

Диссертация В. С. Боровицкого имеет общепринятую структуру, изложена на 381 странице и состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, 6 глав собственных исследований, заключения, выводов, рекомендаций для внедрения в практику и списка литературы, который содержит 581 источник, в том числе 183 отечественный и 398 зарубежных авторов, и приложения.. Полученные результаты исследования иллюстрированы: 164 таблицы (132 в основном тексте и 32 в приложении), 67 рисунков (65 в основном тексте и 2 в приложении), 3 схемы (1 в основном тексте и 2 в приложении) и 5 клинических наблюдений. Иллюстрации высокого качества, облегчают восприятие материала.

Введение достаточно полно раскрывает актуальность исследования, в нем сформулированы цели и задачи исследования, представлена новизна и практическая значимость исследования.

Обзор литературы соответствует теме диссертации, большой по объему. Доказана необходимость проведения данного исследования, так как проблемные вопросы, рассматриваемые в работе, изучены недостаточно, часть из них отражена в зарубежных литературных источниках, данные которых нельзя полностью экстраполировать на систему здравоохранения ФСИН РФ и практически отсутствует информация по данной теме у русскоязычных авторов.

Вторая глава традиционно посвящена материалам и методам исследования. Подробно изложен дизайн исследования, представлены критерии отбора, дана детальная клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование.

Для оценки результатов проведенной работы использованы современные методы статистического анализа.

В третьей главе подробно представлены эпидемиологические особенности заболеваемости, распространения ВИЧ-инфекции, туберкулезной инфекции, коинфекции ВИЧ/туберкулёз в регионах Российской Федерации, Федеральных округах, ФСИН в сравнении с друг с другом. Выявлены регионы с высокой заболеваемостью ВИЧ-инфекции,

туберкулезной инфекции, коинфекции ВИЧ/туберкулёз в регионах Российской Федерации в учреждениях ФСИН.

Главы диссертации, посвященные собственным наблюдениям, соответствуют поставленным задачам исследования.

В четвертой главе приведены результаты выявления распространенности латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) и прогнозирование риска заболевания у лиц, отбывающих наказание в исправительном учреждении ФСИН.

В целом, эта глава дает представление о преимуществах скрининга туберкулеза по пробе с антигеном туберкулезным рекомбинантным. Предложена математическая формула определения вероятности ЛТИ в исправительном учреждении ФСИН на основании двух признаков: длительность пребывания в МЛС (в месяцах) и наличие контакта с больным туберкулезом в анамнезе.

Также в главе представлены методы выявления и диагностики туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН и их эффективность в зависимости от групп пациентов.

Выявлены клинические признаки у ВИЧ-инфицированных осуждённых высоковероятные на наличие туберкулеза: слабость, кашель с мокротой, клинические проявления микоза, гепатомегалия и лимфаденопатия. Создана формула для расчёта вероятности туберкулеза у ВИЧ-инфицированных осуждённых по клиническим признакам.

В пятой главе определены социально-демографические характеристики больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез и клинкорентгенологические особенности коинфекции ВИЧ/туберкулез у больных в лечебном учреждении ФСИН.

Отдельно оценивались результаты клинических, рентгенологических, лабораторных и проявлений, а также структура лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза.

В шестой главе проанализированы результаты исследования эффективности химиотерапии туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в

учреждении ФСИН. Уточнены нежелательные (побочные) реакции на фоне лечения и определена приверженность к лечению пациентов.

Используя факторный анализ, выявлены факторы частных коэффициентов эффективного лечения у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН. Также выявлены все количественные факторы, связанные с эффективным лечением у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН. Уточнена эффективность лечения туберкулеза с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции в зависимости от вида ЛУ возбудителя, туберкулеза с ВИЧ-инфекцией в зависимости от уровня иммуносупрессии в лечебном учреждении ФСИН, от приёма АРВТ. Проведено сравнение эффективности лечения впервые выявленного, рецидива, хронического течения туберкулеза с ВИЧ-инфекцией, эффективности лечения впервые выявленного туберкулеза с лекарственно чувствительными МБТ с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции, эффективности лечения впервые выявленного туберкулеза с МЛУ МБТ с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции в лечебном учреждении ФСИН.

Выявлено влияние приёма противовирусной терапии на качество жизни у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН.

В седьмой главе отражены результаты вычисления вероятности выживаемости больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН и гражданском противотуберкулезном диспансере, а также от вида лекарственной устойчивости МБТ в лечебном учреждении ФСИН. Выявлены качественные и количественные факторы, влияющие на смертность больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН. Предложены формулы для прогнозирования варианта исхода заболевания у больного туберкулезом с ВИЧ-инфекцией при поступлении в стационар ФСИН.

В заключении логично подведен итог проведенного исследования, дано лаконичное изложение материалов исследования и полученных результатов с их анализом. Автор обобщает полученные материалы и делает

выводы, которые соответствуют поставленной цели и задачам и логично отражают полученные результаты. Диссертация заканчивается девятью практическими рекомендациями. Рекомендации необходимо использовать в деятельности практических врачей.

Принципиальных замечаний по диссертации Боровицкого В. С. нет. Автореферат соответствует тексту диссертации, отражает основные положения диссертационной работы, соответствует требованиям ВАК РФ.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

К достоинствам работы следует отнести большой объем материала с глубоким анализом полученных результатов с использованием математического аппарата в виде широкого спектра статистических методик, что отражается в многочисленных выводах и соответствует принципам доказательной медицины.


Единичные стилистические недочёты несколько не умаляют достоинства работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Боровицкого Владислава Семёновича «Совершенствование выявления, диагностики и лечения больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией в пенитенциарных учреждениях», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.16 - Фтизиатрия, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований осуществлено решение крупной научной проблемы, имеющей важное народнохозяйственное значение, содержит новые подходы к повышению эффективности выявления, диагностики и лечения туберкулеза сочетанного с ВИЧ-инфекцией в исправительных и лечебных учреждениях ФСИН среди лиц, отбывающих наказание. По актуальности, степени научной новизны, теоретической и практической значимости, диссертационная работа соответствует требованиям п. 15 Положения о присуждении ученых степеней в

федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 31.01.2020 г. № 0094/Р, предъявляемым к докторским диссертациям, а её автор, Боровицкий Владислав Семёнович, заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.16 - Фтизиатрия.

Официальный оппонент
доктор медицинских наук
(14.01.16 – Фтизиатрия), ведущий научный сотрудник,
Федеральное государственное бюджетное
учреждение «Национальный медицинский
исследовательский центр фтизиопульмонологии
и инфекционных заболеваний»
Минздрава России

 – Клевно Надежда Ивановна

127473, г. Москва, ул. Достоевского,
д. 4, корп. 2
Контактный телефон: +79031967634
Адрес электронной почты: n.i.klevno@mail.ru

Подпись ведущего научного сотрудника,
доктора медицинских наук,
Клевно Н.И.

заверяю,

доктор медицинских наук,
первый заместитель директора
ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России

« 12 » мая 2022





Самойлова А.Г.