

ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента Асеева Александра Владимировича 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

Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Российской Федерации в течение последнего десятилетия характеризуется некоторой стабилизацией и медленным снижением показателей заболеваемости и смертности, но в целом остается напряженной за счет увеличения числа больных с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, более широкого распространения туберкулез/ВИЧ ассоциированной инфекции, недостаточной эффективностью этиотропного лечения впервые выявленных больных. Диагностика туберкулеза у ВИЧ-инфицированных существенно затруднена по причине изменённой клинической картины и атипичного течения заболевания.

В этой связи изучение вопросов Совершенствование выявления, диагностики и лечения больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, в пенитенциарных учреждениях с целью улучшения основных эпидемиологических показателей по туберкулезу является важным и своевременным, а работа Боровицкого Владислава Семёновича, которая ставит своей целью повышение эффективности выявления, диагностики, лечения больных туберкулезом с сочетанной ВИЧ-инфекцией в медицинских учреждениях ФСИН России за счет применения усовершенствованных подходов к проведению медицинской сортировки, определения прогностических критериев результативности лечения больных и рисков наступления летального исхода, отличается высокой актуальностью.

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

Диссертация Боровицкого Владислава Семёновича основана на достаточном (репрезентативном) клиническом материале – сведения о 864 в различных лечебных учреждениях ФСИН. Проведено сравнение показателей эффективности химиотерапии в зависимости от вида лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза, от ВИЧ-статуса, от первичной схемы лечения. Все полученные данные были систематизированы и представлены в виде таблиц, рисунков и фото материалов. Статистический анализ данных проводили с использованием пакета статистических программ с соблюдением рекомендаций для медицинских исследований. Выносимые на защиту положения корректны, убедительны и являются логичным следствием проведенной научной работы. Полученные автором выводы в полном объеме соответствуют поставленным задачам и полностью обоснованы. Практические рекомендации являются результатом анализа большого клинического материала и имеют непосредственное клиническое значение для повышения эффективности выявления и диагностики туберкулеза с учётом особенностей организации медицинской помощи в условиях нахождения больных в учреждениях пенитенциарной системы. Предложены практические рекомендации по совершенствованию специализированной противотуберкулезной помощи контингенту ФСИН, особое внимание уделено предотвращению смертей больных ко-инфекцией ВИЧ/туберкулез за счет использования дополнительных клинических признаков при медицинской сортировке больных и выделения пациентов, нуждающихся в активном наблюдении и интенсивном лечении.

Достоверность и научная новизна исследования

Проведенное исследование выполнено автором на достаточном клиническом материале. 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). Статистический анализ данных проведен с использованием современных статистических методов.

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. Разработаны математические модели оценки значимости клинических симптомов туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией и для определения вероятности летального исхода у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, при поступлении в стационар ФСИН. 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. Новизна исследования подтверждается пятью зарегистрированными патентами РФ.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

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 усовершенствовать подход к массовым обследованиям ВИЧ-инфицированных осуждённых с использованием пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным: при уровне CD_4^+ лимфоцитов ниже 210 кл/мкл исследование становится неинформативным для диагностики латентной туберкулезной инфекции.

Доказано, что при проведении химиотерапии туберкулеза у больных с сочетанной ВИЧ-инфекцией необходимо выявлять благоприятные и неблагоприятные прогностические признаки исхода лечения. Разработаны новые организационные формы работы с ВИЧ-инфицированными осуждёнными и ведения больных с коинфекцией ВИЧ/туберкулёз, позволяющие добиться повышения эффективности противотуберкулезных мероприятий.

Автором создано 20 прикладных программ для практических врачей имеет, работающих в том числе и на мобильных устройствах, для диагностики туберкулеза, дифференциальной диагностики, прогнозирования результатов лечения.

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 формулировка 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.

Во введении указана актуальность темы, приведены сведения, позволяющие логично определить цель исследования, сформулированы задачи исследования, необходимые для ее достижения. Введение содержит положения, выносимые на защиту, в нем указаны научная новизна и практическая значимость диссертационной работы.

Литературный обзор (глава 1) написан последовательно, логично. 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.

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 заболеваемость, распространенность, смертность у больных туберкулезом, ВИЧ-инфекцией, а также туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в России и в ФСИН. Установлена выраженная тенденция к увеличению заболеваемости туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в СИЗО, что обусловлено увеличением числа больных ВИЧ-инфекцией в общегражданской популяции РФ и выявление их при скрининговом обследовании после ареста в СИЗО. Описаны 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. Глава диссертации заканчивается резюме, которое констатирует стабильное 32-кратное превышение заболеваемости туберкулезом с ВИЧ-инфекцией во ФСИН по сравнению с гражданским населением России,.

Глава 4 посвящена выявлению и диагностике туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН. Приведены результаты выявления распространенности латентной туберкулезной инфекции и прогнозирование риска заболевания у лиц, отбывающих наказание в исправительном учреждении ФСИН. Рассмотрены различные методики скрининга по туберкулезу. Преимущество отдается скринингу туберкулеза по пробе с антигеном туберкулезным рекомбинантным, показана зависимость его результативности от уровня CD4⁺ лимфоцитов. 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.

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. Подчеркнута важность использования молекулярно-генетических методов диагностики туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН.

В пятой главе определены социально-демографические характеристики больных ко-инфекцией ВИЧ/туберкулез (возрастная группа 20-40 лет) и клинико-рентгенологические особенности ко-инфекции ВИЧ/туберкулез у больных в лечебном учреждении ФСИН (преобладание инфильтративных и диссеминированных форм), подчеркнута увеличение частоты внелегочных форм туберкулеза, развитие различных оппортунистических инфекций, особенности МЛУ/ШЛУ ТБ в учреждениях ФСИН,.

В шестой главе проанализирована эффективность химиотерапии туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в учреждении ФСИН. Уточнены нежелательные (побочные) реакции на фоне лечения и определена приверженность к лечению пациентов. Показано, что, у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН статистически значимого различия в прекращении бактериовыделения от длительности течения туберкулеза и вида лекарственной устойчивости МБТ не выявлено.

Выявлено влияние приёма противовирусной терапии на качество жизни у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН. Немаловажным является обнаружение того, что статистически значимых различий по частоте отдельных побочных реакций у больных, получающих ПТП совместно с АРВТ или без АРВТ, не обнаружено.

В седьмой главе отражены результаты вычисления вероятности выживаемости больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН и гражданском противотуберкулезном диспансере. 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 приведены наиболее важные результаты диссертационного исследования.

Выводы и практические рекомендации убедительны, являются логическим следствием научной работы и полностью соответствуют поставленным задачам.

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

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 разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение крупной научной проблемы, имеющей важное народнохозяйственное значение, которое 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:

Заведующий кафедрой фтизиатрии
ФГБОУ ВО «Тверской государственный
медицинский университет» МЗ РФ,
д.м.н., доцент



Асеев Александр Владимирович



Подпись д.м.н., доцента Асеева А.В. заверяю:

Наименование организации: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Почтовый адрес: 170100, РФ, г. Тверь, ул. Советская, д. 4, Тверской медицинский университет, кафедра фтизиатрии.

Телефон: раб. 8(4822)444101, Моб. 8-910-648-52-05,

Электронная почта: aseev-alex@mail.ru

17.05.2022 г