

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук Русских Олега Евгеньевича 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 стабилизацию эпидемической ситуации по туберкулезу в пенитенциарном секторе в России, в тоже время там наблюдается существенный рост и распространение двойной инфекции ВИЧ/туберкулез. В учреждениях системы ФСИН России среди больных туберкулезом 32,6% инфицированы ВИЧ. При этом распространённость сочетания ВИЧ/туберкулез составила 755,5 на 100 000 среднесписочной численности осужденных. Диагностика туберкулеза у ВИЧ-инфицированных в пенитенциарном секторе существенно затруднена по различным причинам, все это приводит к задержке установления диагноза и, как следствие, неадекватному лечению, усилению ЛУ МБТ, низкой эффективности лечения и высокому риску смерти. Учитывая, высокую концентрацию эпидемически опасных больных туберкулезом с сочетанной ВИЧ-инфекцией в системе ФСИН, проблемы в своевременной диагностике ВИЧ/туберкулез, лечения, диспансерного обслуживания после освобождения, 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 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. Автором определено 11 выводов.

### **Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов**

Настоящая диссертационная работа проводилась в филиале «Туберкулезная больница», МЧ №3 ФКУЗ МСЧ-43 ФСИН России, в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении ВПО «Кировский государственный медицинский университет» и в областном клиническом противотуберкулезном диспансере г. Кирова. Проведено открытое обсервационное клинико-эпидемиологическое проспективное и ретроспективное исследование по общепринятым принципам выполнения диссертационной работы которое выполнено автором на достаточном для получения достоверных результатов материале. Достоверность полученных результатов обеспечена использованием

адекватных поставленным цели и задачам исследования, методам медицинской математической статистики, а также тщательным анализом и интерпретацией полученных результатов. Статистический анализ данных выполнен лично и самостоятельно автором, использованы современные методики. Эпидемиологическое исследование заключалось в изучении уровня заболеваемости, распространенности, смертности и их динамики у больных с туберкулезом, ВИЧ-инфекцией, а также с туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в России и во ФСИН РФ по данным, представленным 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). В соответствии с поставленной целью и задачами сформированы группы пациентов из 864 пациентов: 1-я группа - 363 больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез в лечебном учреждении ФСИН (выделены 3 подгруппы), 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 осужденных без ВИЧ-инфекции и туберкулеза в исправительном учреждении ФСИН. Изучены 160 картограмм региональной бактериологической лаборатории (ФСИН) с результатами ПЦР ДНК МБТ: в 1-й и 3-й группах. Для оценки КЖ использовалась анкета SF-36, прошедшая полный цикл языковой адаптации. Анкета SF-36 состоит из 36 вопросов, сгруппированных в 8 компонентов. Оценка эффективности лечения больных в наблюдаемых подгруппах 1-й группы проводилась по клиническим, микробиологическим и рентгенологическим параметрам. При этом учитывалась частота и сроки купирования клинических проявлений, прекращения бактериовыделения по методу микроскопии и посева мокроты с

учетом данных лекарственной чувствительности МБТ, рассасывание инфильтративных изменений и уменьшение каверн в легких в течение 12 месяцев лечения. 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 получена математическая формула для расчета значимости клинических симптомов для выявления туберкулеза у больных с 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 коинфекцией 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 на изобретения и программ для ЭВМ -20. Новая схема выявления туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией с использованием скрининговых клинических признаков в учреждении ФСИН может использоваться в клинической фтизиатрической практике для гражданской противотуберкулезной службы среди врачей-фтизиатров. Результаты исследования могут быть использованы для преподавания по специальностям «Фтизиатрия», «Инфекционные болезни», «Эпидемиология» среди слушателей ФПК.

**Значимость для науки и практики полученных автором**

## результатов

В диссертационной работе В. С. Боровицкого раскрыты перспективы научной и практической значимости. Проведен научный анализ эпидемической ситуации по туберкулёзу с ее прогнозом, сочетанному с ВИЧ-инфекцией, в уголовно-исполнительной системе России и гражданском секторе (на основе отчётных статистических показателей), что определит тенденции туберкулезной инфекции в системе ФСИН. Установлена распространенность ЛТИ у осуждённых в исправительном учреждении ФСИН 26,4%. Доказана возможность использования точных математических методов для определения наиболее значимых клинических составляющих, определяющих своевременное выявление туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции, эффективность его лечения, шансов выживания и рисков летального исхода. 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, которые позволят добиться повышения эффективности противотуберкулезных мероприятий. Особое значение для практических врачей имеет создание автором 20 ЭВМ 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 50 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, определены положения выносимые на защиту, представлена новизна, практическая и теоритическая значимость исследования, степень достоверности результатов и внедрение результатов в практику.

**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 Результаты зарубежных работ, исследующих сочетание ВИЧ/туберкулез в пенитенциарной системе противоречивы и их нельзя в полной мере экстраполировать на больных в учреждениях ФСИН РФ. Задача по выявлению туберкулеза у осуждённых в исправительных учреждениях ФСИН России с использованием простого и эффективного клинического метода исследования в настоящее время остаётся открытой. Отсутствуют данные по сравнению заболеваемости, распространённости у больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез в гражданском здравоохранении и в лечебных учреждениях ФСИН. Не известна распространённость ЛТИ у осуждённых во ФСИН. Нет полных и обобщённых данных по социо-демографическим, клинико-рентгенологическим и лабораторным признакам у больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез в гражданском здравоохранении и в лечебных учреждениях ФСИН, противоречивы данные о факторах, влияющих на эффективность лечения и развитие летального исхода у больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез. Отсутствуют данные по выживаемости

больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез в лечебном учреждении ФСИН. Несмотря на значительное число научных работ по сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекции комплексной работы с решением проблемы коинфекции ВИЧ/туберкулез в пенитенциарий системе нет, что и явилось основанием для выполнения данного исследования.

**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. Процедуры статистического анализа выполнялись с помощью статистических пакетов STATISTICA 6 (StatSoft, Inc. (2001). STATISTICA (data analysis software system), version 6. [www.statsoft.com](http://www.statsoft.com)), OpenEpi версия 2.3 от мая 2009 года, Medcalc® (MedCalc Statistical Software version 17.1, MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2017), AtteStat, версия 12.5.

**В третьей главе** подробно представлены сравнительные эпидемиологические особенности заболеваемости, распространения ВИЧ-инфекции, туберкулезной инфекции, коинфекции ВИЧ/туберкулез в регионах Российской Федерации, Федеральных округах РФ, ФСИН. Доказано, что эпидемиологические показатели по коинфекции ВИЧ/туберкулез в учреждениях ФСИН существенно отличаются от аналогичных в гражданском секторе. Показатель распространенности коинфекции ВИЧ/туберкулез в учреждениях ФСИН превышает данный показатель по РФ в 44 раз (2020 г). Наблюдается устойчивая тенденция к увеличению распространённости коинфекции ВИЧ/туберкулез с темпом прироста показателя (за 2010-2020 гг.) в учреждениях ФСИН в 1,6 раз превышающий общероссийский с увеличением их доли среди больных туберкулезом с 13,3% до 32,6%. Выявлены регионы с высокой заболеваемостью ВИЧ-инфекции, туберкулезной инфекции, коинфекции ВИЧ/туберкулез 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. Выявлены клинические признаки у ВИЧ-инфицированных осужденных высоковероятные на наличие туберкулеза: слабость, кашель с мокротой, клинические проявления микоза, гепатомегалия и лимфаденопатия. Создана формула для расчёта вероятности туберкулеза у ВИЧ-инфицированных осужденных по клиническим признакам. Данная 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. Показано, что у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией в лечебном учреждении ФСИН при снижении уровня  $CD_4^+$  лимфоцитов менее 200 кл/мкл массовая постановка иммунологических проб неэффективна, а именно точка отсечения при постановке пробы с АТР у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией по уровню  $CD_4^+$  лимфоцитов составляет 210 кл/мкл.

**В пятой главе** определены социально-демографические характеристики больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез и клинко-рентгенологические особенности коинфекции ВИЧ/туберкулез у больных в лечебном учреждении ФСИН. Показано, что парентеральный путь заражения ВИЧ в системе УФСИН у 91,7%, для гражданского ПТД напротив, характерен преимущественно половой путь заражения 56,7%. Отдельно оценивались результаты клинических, рентгенологических, лабораторных и

проявлений, а также структура лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза. Отмечено, что при ослаблении иммунитета отмечается увеличение генерализованных форм туберкулеза ( $P=0,077$ ) и снижение поражением туберкулезом легочной ткани (с 97,2% до 80,6%) ( $P=0,0024$ ) с увеличением числа пациентов с острым началом заболевания с 7,0% до 38,7% ( $P<0,001$ ).

**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**

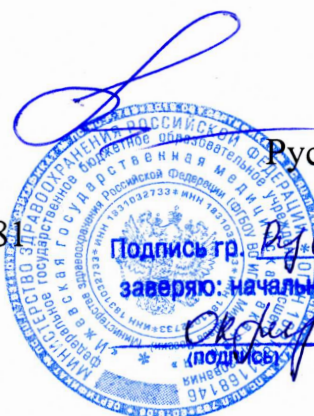
Диссертационная работа Боровицкого Владислава Семёновича «Совершенствование выявления, диагностики и лечения больных

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 разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение крупной научной проблемы, имеющей важное медицинское значение для фтизиатрической службы пенитенциарной системы РФ, которая 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), доцент,  
заведующий кафедрой  
фтизиатрии  
ФГБОУ ВО  
Ижевская государственная  
медицинская академия  
Минздрава России

426000 Ижевск, ул. Коммунаров, 281  
+79128727106, olegr22@mail.ru

17 мая 2022 года



Русских Олег Евгеньевич

Подпись г-на Русских О.Е.  
заверяю: начальник общего отдела

О.В. Ключева