

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Челноковой Ольги Германовны на диссертацию Шибанова Алексея Михайловича «Особенности течения туберкулёза в сочетании с герпесвирусными инфекциями и пневмоцистозом», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия

Актуальность темы исследования. Несмотря на некоторую стабилизацию эпидемиологических показателей, проблема туберкулёза остаётся актуальной в России и в мире. Программа усиления мер по улучшению диагностики и повышению эффективности лечения туберкулёза входит в приоритетные задачи для России. Актуальной проблемой становится сопутствующая патология у больных туберкулезом, которая ухудшает течение заболевания, затрудняет лечение и влияет на исход заболевания. Значительное число исследований сегодня посвящается сочетанной патологии туберкулезу и ВИЧ-инфекции. Имеются исследования по сочетанию туберкулеза и вирусных гепатитов. У больных ВИЧ – инфекцией на последней стадии заболевания часто разворачивается картина инфекционной патологии, наиболее изучена из которых туберкулез и пневмоцистная инфекция, при этом сочетание нескольких заболеваний вызывает наибольшие трудности в диагностике и лечении.

Современные данные о вирусных и грибковых инфекциях на молекулярном и клеточном уровне, позволяют говорить об иммунопатогенезе сочетания нескольких инфекционных заболеваний, включающих туберкулёз, ВИЧ-инфекцию, герпесвирусные инфекции и пневмоцистоз. Латентные герпесвирусные инфекции и пневмоцистоз приобретают характер манифестных генерализованных прогрессирующих инфекций у пациентов с вторичным иммунодефицитом различного генеза.

Вторичный иммунодефицит у больных с остро прогрессирующими формами туберкулёза органов дыхания повышает риск активации из латентной

фазы оппортунистических инфекций у данной группы больных. Таким образом, проблема оппортунистических инфекций, в частности герпесвирусной инфекции и пневмоцистоза, у больных туберкулёзом лёгких, чему и посвящено исследование А.М. Шибанова, актуальна и требует дальнейшего изучения, как в группе больных туберкулёзом в сочетании с ВИЧ-инфекцией, так и без неё.

Научная новизна исследования не вызывает сомнений. В литературе отсутствуют публикации, посвященные комплексному изучению сочетания оппортунистических инфекций у больных туберкулезом без ВИЧ инфекции и небольшое число работ посвящено сочетанию пневмоцистной инфекции и туберкулеза у больных ВИЧ инфекцией.

Автором впервые выделены группы риска сочетания герпетических инфекций и пневмоцистоза с туберкулёзом лёгких как среди больных туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией, так и без ВИЧ-инфекции. Показано, что данный факт важен для понимания причин прогрессирования туберкулёза и может способствовать повышению эффективности лечения.

Впервые проведена оценка иммунологических маркеров активности оппортунистических инфекций у больных туберкулёзом органов дыхания. Выделены группы пациентов с высоким риском развития активных герпетических инфекций.

Впервые показана значимость оппортунистических инфекций для больных туберкулезом и разработаны алгоритмы диагностики герпесвирусных инфекций и пневмоцистоза при распространенных, остро прогрессирующих формах туберкулёза органов дыхания.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций. Исследование А.М. Шабанова посвящено изучению возможностей повышения эффективности комплексной диагностики туберкулёза в сочетании с герпесвирусными инфекциями и пневмоцистозом у больных туберкулёзом без ВИЧ-инфекции и с ВИЧ-инфекцией. Для осуществления поставленной цели

автором сформулировано 5 задач, соответствующих основным разделам диссертационного исследования. Работа проведена на высоком методическом уровне, имеет единую логическую структуру. В исследование включено 268 пациентов, из них 89 больных туберкулёзом, 144 больных туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией. Группу сравнения по лабораторным данным составили 35 сотрудников стационара. Диссертация построена на достаточном количестве наблюдений. Проведена статистическая обработка материала с оценкой достоверности полученных результатов методом вариационной статистики. Изучено отношение шансов. Статистически значимыми считались отличия при $p < 0,1$ (90%-й уровень значимости), $p < 0,05$ (95%-й уровень значимости) и при $p < 0,01$ (99%-й уровень значимости) что, достаточно для биомедицинских исследований и в сочетании с адекватно подобранными лабораторными методами обследования обеспечили получение обоснованных научных положений, выводов и практических рекомендаций. В главе 2 подробно изложены лабораторные методы исследования, использованные автором для определения всех представленных в работе показателей. Проведены клинико-лабораторные параллели, четко соответствующие задачам исследования. Полученные данные отражены в 33 рисунках и 36 таблицах и подвергнуты аналитическому разбору. Исследование иллюстрирована двумя яркими клиническими примерами. Результаты были доложены на 6 международных и общероссийских конференциях. Каждое научное положение, выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам исследования и базируются на фактическом материале, подробно рассмотренном в тексте работы. Все вышесказанное подтверждает достаточную степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций.

Личный вклад автора заключается непосредственном участии на всех этапах работы, от выбора темы исследования, постановки и реализации задач, до обсуждения и выводов, сделанных в научных публикациях и докладах и практического внедрения результатов. Автором лично проведен сбор исследовательского теоретического, клинического и лабораторного материала, дано

научное обоснование. Диссертация и автореферат написаны автором лично в едином стиле.

Научные положения диссертации соответствуют шифру и формуле специальности: 14.01.16 - «Фтизиатрия» (медицинские науки) паспорта специальностей научных работников. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности - пунктам 2 и 4.

Теоретическая и практическая значимость работы. В результате проведенного исследования автором определены основные диагностические критерии герпесвирусной инфекции и пневмоцистоза у больных туберкулезом органов дыхания, показано прогностически неблагоприятное влияние на течение туберкулеза, что несомненно имеет значение для фтизиатрии, как науки. Полученные результаты также могут быть использованы в практике работы противотуберкулезных учреждений.

Выявлены группы риска развития активных герпесвирусных инфекций и пневмоцистоза из числа больных туберкулезом органов дыхания, для которых своевременная диагностика оппортунистических инфекций и включение в схемы лечения противовирусных и противогрибковых препаратов могут способствовать повышению эффективности лечения. Разработанные алгоритмы диагностики оппортунистических инфекций у больных туберкулезом органов дыхания рекомендуются к применению при лечении больных распространенным, остро прогрессирующим туберкулезом.

Таким образом, диссертационное исследование А.М. Шибанова имеет важное научно-практическое значение для фтизиатрии.

Внедрение результатов исследования. Материалы диссертационного исследования используются в практике Государственного бюджетного учреждения здравоохранения г. Москвы «Туберкулезная клиническая больница №3 имени профессора Г.А.Захарьина» Департамента здравоохранения города Москвы, учебно-методического процесса кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, а также учтены как часть проводимого эпидемиологического исследования лаборатории эпидемиологии

оппортунистических инфекций ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф.Гамалеи Минздрава России.

Оценка состояния диссертации и её оформления. Диссертация построена по традиционному плану, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 195 страницах компьютерного текста, содержит 33 рисунка и 36 таблиц, 2 клинических примера. Библиографический указатель содержит 196 источников, из них 27 отечественных и 169 зарубежных авторов.

Во Введении обоснована актуальность темы исследования, сформулированы цель и задачи исследования, степень разработанности проблемы, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, основные положения, выносимые на защиту работы и внедрение результатов исследования в практику.

В Обзоре литературы диссертантом отражены актуальные проблемы эпидемиологии туберкулеза, как в сочетании с ВИЧ-инфекцией, так и без ВИЧ-инфекции в Российской Федерации и других странах мира. Особое внимание уделено особенностям иммунопатогенеза остро прогрессирующего туберкулёза лёгких. Подробно изучены вопросы клинической картины, диагностики и иммунопатогенеза герпесвирусных инфекций и пневмоцистоза, в том числе во взаимосвязи с ключевыми аспектами иммунопатогенеза туберкулёза. Анализ литературы позволил сформулировать гипотезу исследования, заключающаяся в возможном потенцирующем воздействии герпетических инфекций на течение туберкулёзного процесса и возможной реактивации герпесвирусных инфекций и пневмоцистоза в ответ на прогрессирующий туберкулёзный процесс. Одновременно показано, что ранее подобных работ не проводилось, но имеются обоснованные предпосылки. Определяющие актуальность изучения оппортунистических инфекций у больных туберкулезом при формировании иммунодефицита.

В Главе 2 представлены материалы и методы исследования. Работа выполнена в условиях ГБУЗ «Туберкулезная клиническая больница №3 имени

проф. Г.А.Захарьина Департамента здравоохранения города Москвы» в период с 2011 г. по 2018 г. Изложен дизайн научного исследования. Дана подробная характеристика 268 пациентов (89 больных туберкулёзом, 144 больных туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией, 35 сотрудников стационара), включенных в научное исследование, а также методов исследования, как клинико-лабораторных в рамках обследования больных туберкулёзом, так и спектра иммунологических исследований, направленных на выявление различных маркеров герпесвирусов и пневмоцист.

В Главе 3 «Сравнительная характеристика специфического процесса у больных туберкулёзом органов дыхания» автором изучены особенности клинико-рентгенологических и лабораторных проявлений туберкулёзного процесса у больных туберкулёзом без ВИЧ-инфекции и на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Проведен анализ специфических проявлений туберкулёзного процесса в зависимости от выявления различных иммунологических маркеров герпесвирусных инфекций и пневмоцистоза.

Показан сопоставимый уровень обнаружения маркеров активных герпесвирусных инфекций и пневмоцистоза, достоверно превышающий показатели группы здоровых лиц у больных туберкулёзом без ВИЧ-инфекции при высоком уровне маркеров инфицирования герпесвирусами и пневмоцистами, а также у больных туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией при низких показателях инфицирования.

Автором в ходе исследования убедительно доказано, что отсутствие специфических клинических симптомов герпесвирусных инфекций и пневмоцистоза, протекающих с поражением органов дыхания, особенно в сочетании с клиническими проявлениями туберкулёзного процесса как у больных без ВИЧ-инфекции, так и с ВИЧ-инфекцией, не позволяет провести своевременную дифференциальную диагностику на клиническом уровне и требует специального лабораторного дообследования у данных пациентов.

В Главе 4 «Герпесвирусные инфекции и пневмоцистоз у больных туберкулёзом органов дыхания» изучены особенности туберкулёза у больных при

выявлении маркеров активности герпесвирусных инфекций и пневмоцистоза. Показано, что больные туберкулёзом с выявленными маркерами активных герпесвирусных инфекций и пневмоцистоза представляют собой прогностически неблагоприятную группу, требующую особого внимания клиницистов, что подтверждается преобладанием диссеминированного туберкулёза и лекарственной устойчивостью МБТ к рифампицину у данных лиц. Отдельно выделена ситуация с сочетанием нескольких герпесвирусных инфекций и пневмоцистоза, что также может являться прогностически неблагоприятным фактором течения заболевания.

В Заключение кратко отражены все разделы диссертационного исследования, объединены наиболее важные результаты, полученные автором в процессе проведения научной работы.

Выводы и практические рекомендации являются обоснованными и конкретными, соответствуют поставленной цели, задачам и результатам, которые получены автором в итоге научного исследования.

Диссертационная работа А.М. Шибанова является фрагментом исследований НИР, выполняемых на базе кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России и лаборатории эпидемиологии оппортунистических инфекций ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России в рамках договора о научном сотрудничестве.

Материалы диссертационного исследования используются в практике Государственного бюджетного учреждения здравоохранения г. Москвы «Туберкулёзная клиническая больница №3 имени профессора Г.А.Захарьина» Департамента здравоохранения города Москвы, учебно-методического процесса кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, а также учтены как часть проводимого эпидемиологического исследования лаборатории эпидемиологии оппортунистических инфекций ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф.Гамалеи Минздрава России.

По теме диссертации автором опубликовано 11 печатных работ, из них 4 статьи в изданиях, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендуемых ВАК Минобрнауки Российской Федерации для опубликования основных научных работ результатов диссертации. Результаты диссертационного исследования доложены на Российских и международных научных конференциях.

Замечаний по диссертации нет. Диссертация выполнена на современном методическом уровне, является актуальной, имеет научную новизну и практическую ценность.

Автореферат имеет классическую структуру, достаточно полно отражает содержание исследования, оформлен в соответствии с существующими требованиями. Замечаний по автореферату нет.

Учитывая важное научно-практическое значение результатов диссертационного исследования предлагается более широкое внедрение результатов в виде издания методических материалов с алгоритмами диагностики оппортунистических инфекций у больных туберкулезом и рекомендациями по лабораторным исследованиям, что позволит улучшить диагностику как самого туберкулеза, так и сопутствующих заболеваний, влияющих на течение туберкулеза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационное исследование Шибанова Алексея Михайловича «Особенности течения туберкулёза в сочетании с герпесвирусными инфекциями и пневмоцистозом», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 - фтизиатрия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научно-практической задачи для фтизиатрии – повышение эффективности комплексной диагностики туберкулёза в сочетании с герпесвирусными инфекциями и пневмоцистозом у больных туберкулёзом без ВИЧ-инфекции и с ВИЧ-

инфекцией, путем разработки алгоритмов диагностики на основании комплексного подхода с использованием изученных маркеров оппортунистических инфекций, что имеет важное научное и практическое значение для фтизиатрии.

По актуальности, научной новизне, практической значимости, методологии и объему проведенных исследований диссертационная работа Алексея Михайловича Шибанова «Особенности течения туберкулёза в сочетании с герпесвирусными инфекциями и пневмоцистозом», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, полностью соответствует п. 9, 10 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в редакции Постановления Правительства от 21.04.2016 г. №335), предъявляемых к кандидатским диссертациям, а ее автор Шибанов Алексей Михайлович заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой фтизиатрии,
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
"Ярославский государственный медицинский университет"
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, доцент

 Челнокова О.Г.

Почтовый адрес: 150000. г. Ярославль, Революционная 5.

Тел. (4852)484138.

E-mail chelnokova@bk.ru

7.11.2019г

Подпись заведующей кафедрой фтизиатрии,
доктора медицинских наук, доцента
Ольги Германовны Челноковой заверяю

Ученый Секретарь Ученого Совета
ФГБОУ ВО «Ярославский государственный
медицинский университет» Министерства
Здравоохранения Российской Федерации,
кандидат медицинских наук



Потапов М.П.