

ОТЗЫВ

официального оппонента д.м.н. Клевно Н.И. на диссертацию Полякова Алексея Александровича «Эффективность применения плазмафереза и внутривенного лазерного облучения крови в комплексном лечении больных впервые выявленным туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия

1. Актуальность темы.

В настоящее время Российская Федерация (РФ) входит в первую десятку стран по числу больных ВИЧ-инфекцией и в число 30 стран с наибольшим бременем туберкулеза, в т.ч. сочетанного с ВИЧ-инфекцией. За период 2012-2016гг. кумулятивное количество зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции среди граждан РФ непрерывно растет и составило 720 803 и 1 007 827 человек соответственно. Распространение ВИЧ-инфекции в Российской Федерации является одной из причин напряженной эпидемиологической ситуации по туберкулезу. Хотя в России в последние годы удалось существенно снизить заболеваемость и распространенность туберкулеза. Заболеваемость туберкулезом снизилась на 41,0% (с 90,4 на 100 000 населения в 2000 г. до 53,3 в 2016 г.); распространенность туберкулеза – на 42,0% (с 209,1 на 100 000 населения в 2005 г. до 121,3 в 2016 г.). Смертность от туберкулеза снизилась с 20,0 на 100000 населения в 2000г до 6,4 – в 2017г. В тоже время растет заболеваемость ВИЧ-инфекцией, что неизбежно ведет к увеличению пациентов с сочетанной патологией: ВИЧ+туберкулез.

Заболеваемость ВИЧ-инфекцией превышает заболеваемость туберкулезом с 2014 г. (в 2016 г. больше на 11,1%), распространенность ВИЧ-инфекции стала превышать распространенность туберкулезом в 2008 г. (в 2016 г. больше в 3,4 раза). Происходит накопление контингентов пациентов с ВИЧ-инфекцией, стоящих на учёте в центрах СПИД.

Заболеваемость туберкулезом пациентов с ВИЧ-инфекцией среди постоянного населения в 2016 г. составила 1 897,6 на 100 тыс. ВИЧ-инфицированных лиц, что в 50,9 раз больше, чем в среднем по России лиц, неинфицированных ВИЧ (37,3 на 100 000 населения). В перспективе на эпидемиологический процесс туберкулеза в Российской Федерации будет отрицательно влиять развивающаяся эпидемия ВИЧ-инфекции в связи с ростом числа и доли больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции. В течение 2016 г. на учете в центрах СПИДа состояли 658 141 лиц, инфицированных ВИЧ, из них с поздними стадиями (4Б, 4В и 5) – 20,9% пациентов. Доля пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции ежегодно

увеличивается: 2005 г. – 2,8%; 2010 год – 11,3%; 2015 г. – 15,9%, 2016 г. – 20,9%. В абсолютных цифрах за эти годы число пациентов с поздними стадиями выросло с 6 505 чел. до 137 463 чел. в 2016 г, то есть в 21,1 раза. Ожидается продолжение этой тенденции к росту числа пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции. Этот процесс обеспечивает рост абсолютного числа, а также доли больных с сочетанием туберкулёза и ВИЧ-инфекции (ТБ/ВИЧ) среди лиц, заболевших туберкулезом. Поэтому вопросы своевременной диагностики и комплексного лечения туберкулеза у больных на поздних стадиях ВИЧ - инфекции в настоящее время представляют несомненную актуальность.

Длительные курсы противотуберкулезной и антиретровирусной терапии наряду с туберкулезной интоксикацией, лекарственным взаимодействием между большим количеством назначаемых препаратов и имеющийся иммунодефицит приводят у пациентов к нарушению обменных процессов, развитию токсико-аллергических реакций, печеночной и почечной недостаточности, нарушению функции многих органов и систем. В этих случаях большое значение, помимо общеизвестных методов дезинтоксикационной, антигистаминной и общеукрепляющей терапии, приобретают экстракорпоральная гемокоррекция (плазмаферез) (ПА) и внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК). Эти методы позволяют эффективно и в короткий срок осуществлять коррекцию нарушений гемостаза, купировать нежелательные явления противотуберкулезной и антиретровирусной терапии, интоксикационный синдром, что в конечном итоге позволяет повысить эффективность комплексного лечения. В настоящее время в РФ накоплен небольшой опыт по применению ПА и ВЛОК у больных с впервые выявленным туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции.

В связи с этим, диссертационная работа Полякова А.А., направленная на изучение показаний к применению, клинической и лабораторной эффективности, а также влияния на уровень CD4-лимфоцитов и вирусной нагрузки плазмафереза и внутривенного лазерного облучения крови у больных с ТБ/ВИЧ-инфекцией является актуальной.

Цель исследования: повысить эффективность комплексного лечения больных впервые выявленным туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции посредством применения плазмафереза и внутривенного лазерного облучения крови.

Для достижения намеченной цели сформулировано 6 задач.

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

Обоснованность и достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом наблюдений, использованием современных методов исследования и статистического анализа, адекватных поставленным задачам.

Диссертационное исследование соответствует шифру и формуле специальности: 14.01.16 «Фтизиатрия». Результаты проведенного исследования соответствуют пунктам 2,4 области исследования паспорта специальности «Фтизиатрия» (медицинские науки).

Для решения поставленных задач в период с 2009 г. по 2015 г. на базе ГБУЗ г. Москвы «Туберкулезная больница имени А.Е. Рабухина» обследован 101 пациент с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания на поздних стадиях ВИЧ – инфекции (4Б, 4В). Пациенты были разделены на две группы. 1-ую группу (основную) составили пациенты, которым проводили комплексное лечение с использованием ПА и ВЛОК (n=60). В 1-ой группе были выделены 2 подгруппы: 1а подгруппа - 30 пациентов, которые получали ПТТ и АРТ в сочетании с ПА; 1б подгруппа – 30 пациентов, которые получали ПТТ и АРТ в сочетании с ВЛОК.

Во 2-ую (контрольную) группу включили пациентов, которые получали только ПТТ и АРТ (n=41).

Сравнительная эффективность лечения в группах проводилась по критериям купирования интоксикационного синдрома, нормализации показателей клинического и биохимического анализа крови, коагулограммы, прекращения бактериовыделения, динамики рентгенологических изменений.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета лицензионных программ Microsoft Excel, Biostat, Epiinfo. При этом определяли: процентное выражение ряда данных (%), среднее арифметическое значение (M), ошибка среднего (m), средне-квадратическое отклонение (σ), 95% доверительный интервал, медиана (Me). Для оценки существенности различий использовали критерий χ^2 . Значения считались достоверными при $p < 0,05$. Таким образом, использованные методики научного исследования и статистической обработки полученных результатов, а также объем клинических наблюдений достаточен для получения достоверных результатов и свидетельствуют об обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций.

Достоверность и новизна исследования: Объем проведенных исследований, корректная математическая обработка полученных результатов, методическая четкость, при формировании исследования, позволяют считать полученные результаты достоверными, а сформулированные выводы обоснованными.

Апробация диссертации проведена на совместном заседании отделов фтизиатрии, хирургии, патоморфологии, клеточной биологии и биохимии, иммунологии, детско-подросткового и клинико-диагностического отделов ФГБНУ «ЦНИИТ». Результаты работы обсуждались и были одобрены на IX съезде фтизиатров России (Москва, 2011г.), XXIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Казань, 2013 г.), на Российской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Новые технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей» (Москва, 2014г.), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы противотуберкулезной помощи в Российской Федерации: консолидация усилий в борьбе с туберкулезом» (Москва, 2018 г.)

Научная новизна диссертационной работы

1. Впервые установлено, что применение в комплексном лечении пациентов с впервые выявленным туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции плазмафереза и внутривенного лазерного облучения крови безопасно и способствует повышению эффективности лечения: снижению интоксикационного синдрома, прекращению бактериовыделения, закрытию полостей распада в более короткие сроки.
2. Впервые доказано, что применение ПА и ВЛОК в комплексном лечении пациентов с впервые выявленным туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции позволяет улучшить переносимость противотуберкулезных препаратов в сочетании с антиретровирусными препаратами, купировать развивающиеся нежелательные явления, что способствует более быстрому повышению CD4-лимфоцитов и снижению вирусной нагрузки.
3. Впервые разработан научно - обоснованный алгоритм применения плазмафереза и внутривенного лазерного облучения крови в комплексном лечении пациентов с впервые выявленным туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Полученные результаты позволили установить показания и внедрить оптимальные методики применения плазмафереза и ВЛОК в комплексную терапию пациентов впервые выявленным туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции.
2. Разработанный алгоритм применения плазмафереза и ВЛОК в комплексном лечении пациентов с впервые выявленным туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции позволяет своевременно корректировать развитие нежелательных явлений, улучшить переносимость комбинации

противотуберкулезных и антиретровирусных препаратов, повысить эффективность лечения пациентов с КО-инфекцией: ВИЧ/туберкулез.

Личное участие соискателя в получение научных результатов.

Вклад автора заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования от выбора темы, постановки цели и задач, их реализации, обобщения и обсуждения полученных результатов в научных публикациях, докладах и внедрении в практику. Автором лично проведены сбор и обработка теоретического и клиничко-лабораторного материала, дано научное обоснование выводов. Диссертация и автореферат написаны автором лично.

Структура диссертации и краткая характеристика ее разделов.

Диссертация построена по традиционному плану, изложена на 175 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 196 источников, из которых 88 отечественных и 108 иностранных источников. Работа иллюстрирована 73 таблицами, 4 рисунками, 8 фотографиями рентгенограмм, 2 клиническими примерами.

Во введении диссертант обосновывает актуальность темы исследования, формирует цель и задачи исследования, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, основные положения, выносимые на защиту работы и внедрение результатов исследования в практику.

Первая глава представляет собой аналитический обзор литературы по изучаемым вопросам.

Диссертантом отражены актуальные проблемы эпидемиологии, течения и лечения туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации и мире. Особое внимание уделено борьбе с нежелательными явлениями токсико – аллергического характера при длительных курсах противотуберкулезной и антиретровирусной терапии у больных ТБ/ВИЧ. В заключении обзора диссертантом сформулирована актуальность проводимой работы, заключающаяся в определении показаний к применению плазмафереза и внутривенного лазерного облучения крови у больных ТБ/ВИЧ и изучению влияния ПА и ВЛОК на купирование развивающихся нежелательных явлений, переносимость противотуберкулезных и антиретровирусных препаратов, состояние иммунного статуса, что по мнению автора, позволит повысить эффективность комплексного лечения больных впервые выявленным туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции.

Проведенный анализ свидетельствует о хорошем знакомстве автора с отечественными и зарубежными литературными данными.

Во второй главе представлена характеристика клинического материала и методов исследования.

Работа проводилась в ГБУЗ «Туберкулезная больница имени А.Е. Рабухина Департамента здравоохранения города Москвы» в период с 2009 г. по 2013 г. Автором представлен дизайн научного исследования. Дана подробная характеристика 101 больного впервые выявленным туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, включенных в научное исследование, а также методов исследования, режимов противотуберкулезной и антиретровирусной терапии, статистической обработки, полученных результатов.

В третьей главе автор представил особенности течения и лечения туберкулеза у пациентов на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, а также социальная характеристика 101 больного впервые выявленным туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Проведена сравнительная оценка результатов микробиологических и молекулярно-генетических методов выявления микобактерий и определение лекарственной устойчивости.

В четвертой главе диссертантом исследована динамика клинико-лабораторных показателей, прекращения бактериовыделения, рентгенологических показателей у 101 больного впервые выявленным туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Отмечено, что у подавляющего большинства пациентов 1а подгруппы после применения ПА курсом 3-5 процедур, с частотой 1-2 раза в неделю купирование симптомов интоксикации с 30 (100%) до 2 (6,7%), отсутствие НЯ со стороны органов ЖКТ – с 21 (70%) до 0 (0%), в том числе токсического гепатита с 20 (66,7%) до 0 (0%); тошноты, рвоты – с 11 (52,4%) до 0 (0%), диареи – с 10 (47,6%) до 0 (0%); снижение частоты и выраженности неврологических реакций (дискоординации, онемения в конечностях) – с 19 (63,3%) до 2 (6,7%); исчезновения аллергических реакций (конъюнктивита, крапивницы, токсикодермии) – с 17 (56,7%) до 0 (0%). Также, среди пациентов 1б подгруппы у подавляющего большинства после применения ВЛОК (10 сеансов) установлено достоверное снижение симптомов интоксикации – с 28 (93,3%) до 3 (10%), купирования слабости, повышенной утомляемости, отмечено восстановление аппетита с последующим восполнением дефицита массы тела. Тогда как среди пациентов 2-ой группы к 3-м месяцам лечения положительную клиническую динамику наблюдали значительно реже по сравнению с 1-ой группой. Отмечено незначительное снижение симптомов интоксикации, без достоверной разницы – с 30 (73,2%) до 23 (56,1%); не

достоверное снижение НЯ со стороны органов ЖКТ – с 34 (82,9%) до 23 (56,1%); неврологических реакций – с 32 (78%) до 21 (51,2%); респираторных симптомов, кашля - с 35 (85,4%) до 26 (63,4%), в том числе с мокротой – с 26 (74,3%) до 20 (48,8%), достоверное снижение аллергических реакций – с 18 (43,9%) до 6 (14,9%) ($p < 0,05$).

Заключение отражает основные положения работы, изложенные в соответствующих главах диссертации, и содержит обсуждение полученных результатов.

Выводы отражают суть работы и согласуются с поставленными задачами. Практическая значимость диссертации не вызывает сомнения. Существенных замечаний, касающихся основных положений работы, форм представления материала и оформления диссертационной работы нет. Материалы диссертационного исследования используются в практике Государственного бюджетного учреждения здравоохранения г. Москвы «Туберкулезная больница имени А.Е. Рабухина» Департамента здравоохранения г. Москвы, учебно-педагогического процесса ФГБНУ «Центральный научно – исследовательский институт туберкулеза». По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 3- в изданиях, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендованных ВАК Минобрнауки Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертации, сделано 3 доклада, в т.ч на конференциях с международным участием. Диссертационная работа является фрагментом исследований НИРФГБНУ «ЦНИИТ» «Изучение особенностей патогенеза туберкулеза, сочетанного с другими заболеваниями (ВИЧ-инфекция, психические заболевания, гепатиты и др.) и пути совершенствования их комплексной диагностики и лечения» (уникальный номер 0515-2016-0022), выполняемых в клинко-диагностическом отделе ФГБНУ «ЦНИИТ».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационное исследование Полякова Алексея Александровича «Эффективность применения плазмафереза и внутривенного лазерного облучения крови в комплексном лечении больных впервые выявленным туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия, является законченной научно-квалификационной работой.

В работе содержится решение важной актуальной научной задачи – повышение эффективности комплексного лечения пациентов с впервые выявленным туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции посредством

применения плазмафереза и внутривенного лазерного облучения крови в комплексном лечении, что имеет важное значение для фтизиатрии.

По актуальности, новизне, практической значимости и объему проведенных исследований диссертационная работа Полякова Алексея Александровича «Эффективность применения плазмафереза и внутривенного лазерного облучения крови в комплексном лечении больных впервые выявленным туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, соответствует п. 9 «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 по специальности 14.01.16 – фтизиатрия, а ее автор заслуживает присвоения искомой ученой степени.

Официальный оппонент Клевно Н.И. / *Клевно* /

Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник
детско-подростковой лаборатории
ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр фтизиопульмонологии
и инфекционных заболеваний»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
Адрес: 127473, город Москва, улица Достоевского,
дом 4, корпус 2, 8 (903) – 196-76-34
e-mail: tbcripp@mail.ru Н.И. Клевно

Подпись Клевно Н.И. – «заверяю»
Зам. директора по научной работе
ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр фтизиопульмонологии
и инфекционных заболеваний»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
Доктор медицинских наук
7.12.2018г.



Самойлова А.Г.