

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Морозовой Татьяны Ивановны, заведующей кафедрой фтизиатрии Федерального Государственного бюджетного образовательного учреждения Высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации» на диссертацию Сеницына Михаила Валерьевича «СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В УСЛОВИЯХ МЕГАПОЛИСА», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.16 - фтизиатрия

Актуальность темы исследования. Диссертационное исследование Сеницына М.В. выполнено на актуальную тему, так как посвящено разработке комплекса мероприятий, направленных на улучшение качества оказания медицинской помощи тяжелому контингенту больных с сочетанием ВИЧ-инфекции и туберкулеза (ТБ).

Сочетание ВИЧ/ТБ представляет собой одну из важнейших медикобиологических и социальных проблем, число случаев которого, начиная с 2006 года, неуклонно возрастает. Туберкулез и ВИЧ-инфекция - это два взаимоотягощающих заболевания. Высокая распространенность ВИЧ-инфекции в мире и России значительно обостряет проблему ТБ, ухудшает эпидемиологические показатели, препятствует полному уничтожению ТБ на планете, где ТБ становится одной из главных причин смерти больных с поздней стадией ВИЧ-инфекции. Высокая инфицированность населения микобактериями ТБ и быстрое распространение ВИЧ делают прогноз этой сочетанной патологии крайне неблагоприятным. Основным подходом к предотвращению случаев ТБ среди людей с высоким риском его развития, особенно с ВИЧ-инфекцией, является скрининг латентной туберкулёзной инфекции с помощью иммунологических тестов, эффективность которых нигде в мире до настоящего времени не оценивалась. Диагностика ТБ у ВИЧ-инфицированных пациентов на поздних стадиях заболевания представляет

большие трудности, связанные с наличием у этой категории лиц атипичной рентгенологической картины поражений органов грудной клетки, высокой распространенности внелегочных локализаций и диссеминированных процессов. В настоящее время не решены вопросы проведения химиотерапии, приверженности пациентов к лечению, применения дополнительных методов диагностики ТБ у людей, живущих с ВИЧ.

Таким образом, несмотря на значительное число научных работ, посвященных различным проблемам, связанным с ТБ у больных ВИЧ-инфекцией, в настоящее время проблема коинфекции ВИЧ/ТБ остается весьма актуальной и требует проведения дальнейших научных исследований, а практическое здравоохранение остро нуждается в разработке рекомендаций по улучшению диагностики, профилактики и лечения этой категории пациентов. Все эти аспекты нашли отражение в рецензируемом диссертационном исследовании.

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

Объективность и обоснованность научных положений и рекомендаций, сформулированных в диссертации определяется использованием правильных методических подходов к решению поставленных задач. Целью диссертационной работы Сеницына М.В. являлось повышение эффективности противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией в мегаполисе на основе совершенствования научно-обоснованных клинических, лабораторных, эпидемиологических и организационных методов. Поставленной цели соответствуют 6 задач, включающие изучение эпидемиологической ситуации сочетанной ВИЧ/ТБ инфекции в крупном мегаполисе (г. Москва), изучение и мониторинг латентной ТБ-инфекции среди больных ВИЧ, оценку эпидемиологической и экономической эффективности химиопрофилактики ТБ, совершенствование методов диагностики и лечения ТБ у больных ВИЧ-инфекцией. В результате решения поставленных задач сделано 9 выводов. Автором было установлено,

что заболеваемость сочетанной ВИЧ/ТБ инфекцией в большей степени зависит от распространенности ТБ, чем от пораженности населения ВИЧ-инфекцией. Усовершенствование системы мониторинга больных сочетанной ВИЧ/ТБ инфекцией повысило эффективность выявления внелегочных форм ТБ в 3,3 раза. Внедрение нового алгоритма обследования больных ВИЧ-инфекцией с использованием тестов иммунодиагностики и компьютерной томографии способствовало более раннему выявлению ТБ. Установлено, что эффективность флюорографического обследования больных ВИЧ-инфекцией не позволяет выявлять патологические изменения органов грудной клетки в 46,2% случаях. Профилактическое назначение противотуберкулезных препаратов больным ВИЧ-инфекцией позволило снизить заболеваемость туберкулезом в 6,5 раз. Сопоставление результатов диагностики латентной туберкулезной инфекции у больных ВИЧ-инфекцией лабораторным тестом T-SPOT.TB и кожной пробой с аллергеном туберкулезным рекомбинантным показало их хорошую согласованность, получено совпадение в 93,4% наблюдений. Установлена низкая чувствительность иммунологических тестов при уровне CD4⁺ лимфоцитов ниже 50 кл/мкл (31,9% для T-SPOT.TB и 4,3% для пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным); выявлено совпадение результатов молекулярно-генетических и культуральных исследований в 89% случаев; улучшение в 2,8 раза выявления внелегочных локализаций ТБ при включении в комплексное обследование больных компьютерной томографии с контрастным усилением. Также была установлена низкая эффективность антибактериального лечения впервые выявленных больных ТБ, сочетанным с ВИЧ-инфекцией (56%) по сравнению с пациентами без ВИЧ (84%). Доказана эффективность и безопасность хирургического лечения пациентов с ТБ/ВИЧ. Выводы конкретны, отражают основные результаты диссертационного исследования. Замечаний по данному разделу нет.

Выборка содержит репрезентативное количество наблюдений. Проведен анализ медицинской документации (формы статистической

отчетности, истории болезни, амбулаторные карты и данные электронных регистров системы эпидемиологического мониторинга туберкулеза г. Москвы, электронной базы данных МНПЦ борьбы с туберкулезом, журналов назначения химиопрофилактики, журналов постановки иммунологических проб кабинета фтизиатра в МГЦ СПИД) 48131 пациентов, из них больных ВИЧ-инфекцией 32543, туберкулезом – 15588 человек, включая 5579 больных с сочетанием ТБ/ВИЧ.

Проведены клинико-эпидемиологическое проспективное и ретроспективное исследования, включающие кросс-секционное, когортное и случай-контроль исследования. Применялись традиционные и современные: иммунологические (T-SPOT.TB, Диаскинтест), молекулярно-генетические (картриджная система XpertMTB/Rif, метод биологических микрочипов) и лучевые методы исследования (компьютерная томография органов грудной клетки с контрастным усилением). Статистическая обработка данных проведена с использованием компьютерных статистических программ «Epi Info 7.14.0», «Statistica», «Медицинская статистика», «StiStatCalc». Применен комплекс методов: эпидемиологический, клинический, аналитический, экспертный, статистический, экономический, клинико-экономическое и математическое моделирование. Использовались параметрические и непараметрические методы статистического анализа (среднее значение, стандартное отклонение, t-тест, доверительный интервал, корреляционный анализ Пирсона, интерквартильный и межквартильный размах, χ^2 , коэффициент ранговой корреляции Спирмена и др.). Замечаний по методологии исследования и методах статистической обработки результатов нет.

Таким образом, объем и современные методы исследования в полной степени достаточны для обоснования научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Новизна, достоверность и ценность полученных результатов

Диссертационное исследование Сеницына М.В. обладает научной новизной. Автором впервые выявлены и изучены современные особенности эпидемической ситуации по сочетанной ВИЧ/ТБ инфекции в г. Москве, при этом получены новые данные о влиянии ВИЧ-инфекции на социально-демографические и клинические характеристики впервые выявленных больных ТБ. С применением многофакторного анализа определены новые и ранее неизученные признаки, ассоциированные с наличием ВИЧ-инфекции у больных ТБ.

Научно обоснованы усовершенствованные методы организации противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией в условиях мегаполиса с высокой миграционной нагрузкой и относительно благоприятной эпидемической обстановкой по ТБ, основанные на: интеграции противотуберкулезной службы и Центра СПИД; применении нового алгоритма обследования больных ВИЧ-инфекцией на ТБ с включением иммунологического тестирования, компьютерной томографии органов грудной клетки; дифференцированном назначении противотуберкулезных препаратов с профилактической целью; обеспечении больных сочетанной ВИЧ/ТБ инфекцией доступной многопрофильной медицинской помощью. Проведено изучение экономической эффективности химиопрофилактики ТБ у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Впервые разработаны и внедрены электронные регистры, позволяющие проводить эпидемиологический мониторинг больных ВИЧ-инфекцией с латентной туберкулезной инфекцией, а также с клинически манифестированным ТБ.

Показана возможность повышения эффективности комплексного лечения ТБ у больных ВИЧ-инфекцией путем применения новых схем химиотерапии туберкулеза и хирургических методов.

В качестве замечаний необходимо отметить, что научная новизна не подтверждена патентами, полезными моделями, рационализаторскими

предложениями, что позволяет высказать пожелание устранить в будущем этот пробел.

Результаты диссертационного исследования Сеницына М.В. имеют достаточную степень достоверности, что подтверждается полнотой и объемом проведенных исследований (анализ медицинской документации более 40 000 пациентов). Исследование проводилось в несколько этапов и включало в себя оценку эпидемиологической ситуации по сочетанной ВИЧ/ТБ инфекции в г. Москве, совершенствование эпидемиологического мониторинга ВИЧ/ТБ, раннего выявления и профилактики ТБ у больных ВИЧ-инфекцией, изучение эффективности лечения больных коинфекцией ТБ/ВИЧ и охватывало временной промежуток с 2004 по 2017 годы. Объем проведенных исследований достаточен для докторской диссертации.

Диссертация построена по традиционному плану: изложена на 272 страницах текста компьютерного набора и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов, 5 глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, списка литературы, а также 5 приложений. Диссертация красочно иллюстрирована 39 таблицами и 50 цветными рисунками, отражающими графики статистических показателей, что является существенным подтверждением достоверности полученных результатов. В диссертации имеются клинические примеры. Библиографический указатель содержит 324 источника (135 отечественных и 189 иностранных).

Материалы диссертации достаточно публиковались в открытой печати, докладывались более чем на 30 конференциях и съездах Международного и Всероссийского уровня. Апробация диссертации проведена на Ученом совете ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» 28 июня 2018 года.

По теме диссертации опубликовано 60 научных работ, в том числе 18 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Значимость результатов для развития соответствующей отрасли науки

Результаты диссертационного исследования позволили разработать научно-обоснованные рекомендации по организации комплекса мероприятий по эффективному выявлению, диагностике и лечению больных сочетанной ВИЧ/ТБ инфекцией, основанный на внедрении усовершенствованных методов противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией.

Особого внимания заслуживает раздел по изучению распространенности латентной туберкулезной инфекции среди больных ВИЧ-инфекцией, определение диагностической эффективности иммунологических тестов у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от уровня иммуносупрессии, эффективности использования дополнительных методов исследования, включая компьютерную томографию различных локализаций. На основании полученных результатов автором была создана и внедрена в практическое здравоохранение новая модель оказания противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией, создана нормативная база, которая позволила реализовать эффективный алгоритм обследования больных ВИЧ-инфекцией на ТБ, обосновать необходимость химиопрофилактики ТБ у больных ВИЧ, рекомендовать дифференцированные схемы химиопрофилактики с учетом возможных нежелательных реакций, экономической и клинической эффективности. Использование такого дифференцированного подхода к химиопрофилактике ТБ у ВИЧ-инфицированных позволило снизить заболеваемость ТБ ВИЧ-инфицированных в 6,5 раз по сравнению с лицами не получающими курс профилактики. Также очень важным является изучение возможностей использования хирургических методов диагностики у больных со сложностями верификации диагноза ТБ на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, когда клиническая картина ТБ приобретает атипичные проявления и маскируется под оппортунистические инфекции, а традиционные методы диагностики оказываются неэффективными. Не меньшее значение для фтизиатрии, принятия управленческих решений и организации

здравоохранения имеют результаты исследования, показывающие эффективность и безопасность хирургических методов лечения больных ТБ/ВИЧ, использования новых эффективных схем химиотерапии с применением препаратов бедаквилина, линезолида, моксифлоксацина, на фоне антиретровирусной терапии, с оценкой их эпидемиологической эффективности.

Таким образом, применение усовершенствованных методов оказания противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией в столичном мегаполисе привело к улучшению эпидемической обстановки по сочетанной ВИЧ/ТБ инфекции. В период с 2012 по 2017 год заболеваемость ТБ среди больных ВИЧ-инфекцией снизилась на 43,2%; распространенность – на 40,0%; смертность – на 28,6%. Абсолютное число впервые выявленных больных с сочетанной ВИЧ/туберкулез инфекцией за тот же временной период уменьшилось на 40,6%.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Предложенные автором рекомендации по выявлению, диагностике и лечению больных сочетанной ВИЧ/ТБ инфекцией могут быть использованы при организации и планировании комплекса противотуберкулезных мероприятий фтизиатрической службы конкретного региона, формировании целевых программ по туберкулезу на уровне субъекта РФ, издании локальных нормативных актов. Целесообразно тиражирование диссертационных наработок в масштабах Российской Федерации.

Результаты проведенного исследования имеют не только практическое, но и теоретическое значение и могут быть представлены в лекционном материале и в ходе проведения практических и семинарских занятий, как на студенческих кафедрах, так и на кафедрах постдипломного образования в учреждениях высшего профессионального медицинского образования.

Они могут быть использованы в процессе преподавания фтизиатрии и инфекционных болезней при изучении тем: организации

противотуберкулезной помощи больных ТБ/ВИЧ, антибактериальное и хирургическое лечение, выявление туберкулеза в группах риска.

Результаты диссертационного исследования Сеницына М.В. внедрены в научно-организационную, методическую и клиническую работу ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», «Московский городской центр профилактики и борьбы со СПИД», используются в повседневной работе в медицинских организациях Департамента здравоохранения города Москвы (ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №2», ГБУЗ «Туберкулезная клиническая больница № 3 им. проф. Г.А. Захарьина», ГБУЗ «Туберкулезная больница им. А.Е. Рабухина»). Применяются в процессе последиplomного обучения ординаторов, врачей-фтизиатров, врачей-инфекционистов и врачей других специальностей на кафедре «Фтизиатрии» ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного медицинского образования» Минздрава России, кафедре «Фтизиатрии» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России.

На основании результатов исследования издан Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 30 декабря 2015 г. № 1009 «Об организации профилактики, выявления, диагностики и лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы». Этим приказом утверждены: «Инструкция по химиопрофилактике туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией», «Инструкция по организации раннего выявления и диагностики туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией 18 лет и старше, состоящих на диспансерном учете в Московском городском центре профилактики и борьбы со СПИД» и «Алгоритм обследования и ведения больных ВИЧ-инфекцией с положительным и сомнительным результатом кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР)». Результаты исследования вошли в «Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ВИЧ-

инфекции у взрослых» (Национальная ассоциация вирусологов, 2014 г.), явились одним из доказательных материалов для составления Федеральных клинических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией (Российское общество фтизиатров, 2016 г.).

Личный вклад автора

Диссертация является результатом самостоятельной работы автора от планирования исследования, постановки цели и задач до анализа полученных данных, оценки результатов, подведения итогов, формулировки выводов и создания рекомендаций. Автор принимал непосредственное участие в обследовании и лечении больных коинфекцией ВИЧ/ТБ, выполнял торакальные операции.

Заключение

Диссертационная работа Сеницына Михаила Валерьевича «Совершенствование противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией в условиях мегаполиса», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.16 – фтизиатрия является завершенной самостоятельной научной квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором многогранных исследований осуществлено решение крупной и важной научной и практической проблемы – повышения эффективности противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией в мегаполисе на основе совершенствования научно-обоснованных клинических, лабораторных, эпидемиологических и организационных методов, имеющей существенное значение для развития медицинской науки, в частности – фтизиатрии.

По актуальности, научной новизне, практической значимости, объему клинических исследований, научно-методическому уровню, структуре и объему диссертация Сеницына М.В. соответствует п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением

Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия.

Официальный оппонент:

Заведующая кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России», д.м.н., профессор;

Почетный работник высшего профессионального образования РФ,
Заслуженный врач РФ

410012 г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112, телефон: (8452) 27-33-70,
e-mail: meduniv@sgmu.ru / Морозова Татьяна Ивановна

Морозова

Подпись официального оппонента доктора медицинских наук,
профессора Морозовой Т.И. заверяю.

17.05.2019г

Подписи

ЗАВЕРЯЮ

Официальный оппонент

