

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Челноковой Ольги Германовны на диссертацию Герасимова Льва Николаевича на тему «Взаимосвязь течения туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с интенсивностью системного воспалительного ответа», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия

Актуальность темы исследования.

Во всем мире, в том числе и в России, растет число больных сочетанной патологией ВИЧ и туберкулез. Именно данная категория больных становится приоритетной по повышению эффективности лечения в свете поставленных мировым сообществом целей по глобальному снижению заболеваемости и смертности от туберкулеза. Исходы туберкулезного процесса во многом зависят от состояния иммунитета, специфической и неспецифической резистентности, а также от изменений нутритивного статуса больного. Изучение развития системного воспалительного ответа у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией открывает перспективы дифференцированного применения патогенетической терапии как фактора, повышающего эффективность лечения данной наиболее сложной категории больных туберкулезом. Поэтому исследование Л.Н. Герасимова, посвященное исследованию взаимосвязи течения туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с интенсивностью системного воспалительного ответа, имеет высокую актуальность.

Научная новизна исследования не вызывает сомнений. В литературе отсутствуют публикации, посвященные комплексному изучению системной воспалительной реакцией у больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Отечественными авторами (Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г. 2012, 2017) была показана важная роль в развитии системного воспалительного ответа на фоне сахарного диабета, при остропрогрессирующих и распространенных формах туберкулеза у больных с ВИЧ-негативным статусом, что позволило обосновать и успешно использовать патогенетическую терапию. У больных с ВИЧ положительным статусом, имеющих иммуносупрессию различной степени выраженности,

изучение клинико-рентгенологических особенностей туберкулеза во взаимосвязи с лабораторными проявлениями системного воспалительного ответа проведено впервые и представляет большой научный интерес.

Впервые автором установлено положительное влияние специализированного диетического питания на нутритивный статус и на эффективность лечения больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций. Исследование Л.Н. Герасимова посвящено изучению взаимосвязи течения туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с интенсивностью системного воспалительного ответа и разработке методов коррекции выявленных изменений. Работа проведена на высоком методическом уровне, имеет единую логическую структуру. В исследование включены 347 больных, которые разделены на две группы – основная - 224 больных с туберкулезом и ВИЧ на последней стадии заболевания и группа сравнения 123 больных туберкулезом с ВИЧ – негативным статусом, согласно цели и задачам исследования. Такое количество больных в группах определяет значимость и достоверность полученных результатов. В работе применялись традиционные клинические методы обследования больных туберкулезом. Автором выбраны для изучения лабораторные показатели, достаточно отражающие степень выраженности системного воспалительного ответа в корреляции с иммунодефицитом и нарушения в нутритивном статусе.

Все исследования проводились в соответствии с требованиями Женевской конвенции о правах человека (1997 года) и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 года) на основании разрешения локального этического комитета ФГБНУ «Центрального научно-исследовательского института туберкулеза». У всех пациентов было получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. 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. Использована статистическая обработка материала исследования с достаточной достоверностью для биомедицинских исследований. Полученные данные подвергнуты аналитическому разбору. Результаты исследований были доложены на 6 международных и общероссийских конференциях. Каждое научное положение, выводы и практические рекомендации базируются на фактическом материале, подробно рассмотренном в тексте работы. Все вышесказанное подтверждает достаточную степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций.

Личный вклад автора в выполнение работы заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования от выбора темы исследования, постановки задач, их реализации до обобщения и обсуждения полученных результатов в научных публикациях, докладах и внедрении в практику. Автором лично проведен сбор и обработка теоретического и клинико-лабораторного материала и дано научное обоснование выводов. Диссертация и автореферат написаны автором в едином стиле. Необходимо отметить достаточную простоту и одновременно научную емкость изложения сложного материала на основании четко построенных таблиц, наглядно демонстрирующих результаты исследования.

Научные положения диссертации соответствуют формуле и шифру специальности 14.01.16 – Фтизиатрия (медицинские науки) паспорта специальностей научных работников. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности - пунктам 1, 2, 3.

Значимость для науки и практики выводов и рекомендаций диссертационного исследования определяется тем, что получены новые данные о развитии выраженного системного воспалительного ответа у больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции.

Установлено, что у больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции по сравнению с больными без ВИЧ-инфекции наблюдался наиболее выраженный системный воспалительный ответ, о чем свидетельствовали достоверно высокие значения С-реактивного белка, $\alpha 1$ -антитрипсина и

гаптоглобина. Выраженность системного воспалительного ответа увеличивалась со снижением количества CD4+ клеток и повышением вирусной нагрузки ВИЧ. Наиболее высокие значения реактантов острой фазы наблюдались при снижении количества CD4+ клеток менее $0,05 \times 10^9/\text{л}$ и повышении вирусной нагрузки ВИЧ более 100 000 копий/мл. У больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции по сравнению с больными без ВИЧ-инфекции наблюдалась наиболее выраженная нутритивная недостаточность, о чем свидетельствовали достоверно низкие значения ИМТ, уровня транстретина и альбумина. Нутритивная недостаточность увеличивалась со снижением количества CD4+ клеток и повышением вирусной нагрузки ВИЧ. Наиболее значительное снижение нутритивного статуса наблюдалось при количестве CD4+ клеток менее $0,05 \times 10^9/\text{л}$ и повышении вирусной нагрузки ВИЧ более 500 000 копий/мл. Эффективность лечения больных туберкулезом легких, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, была достоверно ниже по критерию закрытия полостей распада и прекращению бактериовыделения по сравнению с больными туберкулезом легких без ВИЧ-инфекции. При эффективном лечении больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции уменьшилась выраженность системного воспалительного ответа и улучшилась белково-энергетическая обеспеченность. Включение в комплексную терапию больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции специализированного лечебного питания позволило значительно улучшить белково-энергетическую обеспеченность организма и повысить эффективность лечения туберкулеза по прекращению бактериовыделения.

Полученные результаты имеют несомненную научную и практическую ценность. Значение исследования для фтизиатрии заключается не только в раскрытии патогенетических механизмов прогрессирования и заживления туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией на поздних стадиях, а также в открытии перспективы повышения эффективности лечения наиболее сложной категории больных туберкулезом. Автором даны рекомендации по использованию лечебного питания, как простого и высокоэффективного

метода, повышающего эффективность лечения больных туберкулезом и ВИЧ на поздних стадиях.

Результаты исследования внедрены в научную и практическую работу отдела фтизиатрии и лаборатории биохимии ФГБНУ «ЦНИИТ», в стационарных отделениях ГБУЗ «Туберкулезная больница имени А.Е. Рабухина Департамента здравоохранения города Москвы», а также в лекционном материале в процессе последипломного обучения клинических ординаторов, на циклах повышения квалификации в Учебном центре ЦНИИТ

Оценка состояния диссертации и её оформления. Диссертация имеет традиционную структуру, изложена на 148 страницах машинописного текста и включает в себя введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, три главы результатов собственного исследования, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, включающий 169 источников, в том числе 57 отечественных 112 зарубежных. Работа иллюстрирована 69 таблицами, 3 рисунками и 2 клиническими примерами. Диссертация написана хорошим научным языком, позволяющим достаточно легко интегрировать сложные биохимические изменения с патогенезом и клиникой туберкулеза.

Во введении отражена актуальность исследования со ссылками на современную литературу и авторитетные источники. Представлена степень разработанности проблемы и обоснована необходимость разработки проблемы. Четко сформулирована цель - повышение эффективности комплексного лечения больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции путем изучения клинических особенностей течения процесса во взаимосвязи с проявлениями системного воспалительного ответа и разработки методов коррекции выявленных изменений. Соответственно цели поставлены 6 задач. Сформулирована научная новизна, показана теоретическая и практическая значимость результатов работы. Кратко представлена методология и методы исследования. Четко изложены положения, выносимые на защиту. Представлена степень достоверности научных положений, выводов, рекомендаций и апробация полученных результатов. Указано

соответствие диссертации паспорту научной специальности. Отражено внедрение результатов исследования в практику, личный вклад автора, связь темы диссертационной работы с планом научных работ организации, структура и объем диссертации.

Обзор литературы соответствует теме исследования, основан на достаточном количестве отечественных и иностранных источниках. В обзоре литературы отражены результаты научных исследований в данном направлении отечественных и зарубежных авторов, показана актуальность выбранного исследования. Обоснованы выбранные лабораторные показатели для оценки системного воспалительного ответа и нутритивного статуса.

В главе 2 «Характеристика клинических наблюдений и методы исследования» дана подробная клиническая характеристика групп больных. Отражен план исследования. Представлены сведения о лабораторных методах исследования и статистической обработке данных.

В главе 3 в сравнительном аспекте приводятся результаты исследования клинических проявлений специфического процесса у больных туберкулезом, сочетанного с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции. На фактическом материале установлено, что наличие ВИЧ-инфекции оказывало существенное влияние на все аспекты течения туберкулеза. Сочетание ВИЧ-инфекции и туберкулеза по сравнению с больными без ВИЧ-инфекции чаще наблюдалось у мужчин. Возраст больных в обеих группах в подавляющем большинстве случаев составил менее 40 лет. При этом туберкулезный процесс чаще наблюдался в виде диссеминированного туберкулеза легких. Вместе с тем, ТВГЛУ и туберкулез множественных локализаций наблюдались только у больных с ВИЧ-инфекцией. У больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции достоверно чаще наблюдались инфильтративный и фиброзно-кавернозный туберкулез легких. Туберкулёма легких наблюдалась только у больных без ВИЧ-инфекции. Вместе с тем, распад в легочной ткани и бактериовыделение у пациентов с ВИЧ-инфекцией наблюдался достоверно реже по сравнению с больными туберкулезом без ВИЧ-инфекции. Сравнительный анализ показал,

что резко выраженная туберкулезная интоксикация достоверно чаще наблюдалась у больных туберкулезом с сочетанной ВИЧ-инфекцией.

В главе 4 приводятся результаты исследования уровня реактантов острой фазы (С-реактивного белка, α_1 -антитрипсина, гаптоглобина и фибриногена) и показателей клинического анализа крови у 224 пациентов с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией и у 123 больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции. Установлено, что у больных туберкулезом, сочетанного с ВИЧ - инфекцией, имел место системный воспалительный ответ, о чем свидетельствовало значительное повышение содержания реактантов острой фазы и ускорение СОЭ. Вместе с тем, повышение содержания фибриногена не было характерным для больных туберкулезом и ВИЧ- инфекцией. Выраженность системного воспалительного ответа была взаимосвязана как с особенностями течения туберкулезного процесса (с формой туберкулеза, распространенностью туберкулезного процесса в легком, наличием распада в легочной ткани, наличием бактериовыделения с множественной и широкой лекарственной устойчивостью МБТ, а также выраженностью туберкулезной интоксикации), так с проявлениями ВИЧ-инфекции (выраженностью иммуносупрессии и уровня вирусной нагрузки ВИЧ). Было установлено, что наиболее выраженный системный воспалительный ответ наблюдался у больных с фиброзно-кавернозным, и диссеминированным туберкулезом легких, а также у пациентов туберкулезом множественных локализаций, при наличии распада в легочной ткани и бактериовыделения с множественной и широкой лекарственной устойчивостью МБТ, а также при наличии резко выраженной туберкулезной интоксикации. Кроме того, сравнительный анализ показал, что выраженность системного воспалительного ответа нарастало с увеличением выраженности иммунного дефицита (со снижением количества CD4+ клеток). О наличии взаимосвязи между количеством CD4+ клеток и выраженности системного воспалительного ответа свидетельствовали также обратные корреляционные связи между показателями РОФ и количеством CD4+ клеток. Также было установлено, что наиболее выраженная системная

воспалительная реакция наблюдалась при наличии вирусной нагрузки ВИЧ более 100 000 копий/мл.

Анализ результатов исследования нутритивного статуса показал, что у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, имела место белково-энергетическая недостаточность в виде снижения индекса массы тела, альбумина и транстиретина при нормальных значениях общего белка. Сравнительный анализ показал, что выраженность нутритивной недостаточности у этой категории пациентов была значительно больше по сравнению с больными туберкулезом без ВИЧ-инфекции, о чем свидетельствовало более значительное снижение уровня транстиретина и альбумина в сыворотке крови. Тяжелая и умеренно выраженная нутритивная недостаточность достоверно чаще наблюдалась у пациентов туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. Выраженность белково-энергетической недостаточности организма у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, была взаимосвязана с одной стороны с особенностями течения туберкулезного процесса, а другой - с течением ВИЧ-инфекции. Наиболее значительное снижение нутритивного статуса наблюдалось у больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких и туберкулезом множественных локализаций, с выраженной туберкулезной интоксикацией, с распадом в легочной ткани и бактериовыделением с широкой лекарственной устойчивостью МБТ.

Установлено, что наиболее выраженное снижение белково-энергетической обеспеченности организма выявлялось при снижении количества CD4+ клеток менее $0,35 \times 10^9/\text{л}$ и вирусной нагрузке ВИЧ – более 500 000 копий/мл. Корреляционный анализ выявил наличие обратной связи между показателями системного воспалительного ответа и нутритивного статуса у больных туберкулезом, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, что свидетельствует о том, что организм, отвечая на стресс системной воспалительной реакцией, усиливает синтез защитных реактантов острой фазы и отодвигает на второй план синтез висцеральных белков, отвечающих за процессы жизнеобеспечения. Это обстоятельство является предпосылкой к

разработке и применению патогенетических методов коррекции выявленных нарушений повышения эффективности комплексного лечения этой категории пациентов.

В главе 5 приводятся результаты исследования эффективности лечения туберкулеза у больных с сочетанной ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции. Установлено, что по показателю закрытия полостей распада эффективность лечения как через 3, так и через 6 месяцев лечения в группе больных туберкулез и ВИЧ были достоверно ниже по сравнению с больными туберкулезом. Динамика показателей системного воспалительного ответа и нутритивного статуса была тесно взаимосвязана с эффективностью лечения. Через 3 месяца лечения при эффективной химиотерапии у пациентов отмечалось значительное и достоверное снижение содержания реактантов острой фазы и показателя СОЭ. Через 6 месяцев лечения происходило дальнейшее снижение уровня С-реактивного белка и нормализация показателей α_1 -антитрипсина, гаптоглобина и СОЭ. У больных с неэффективным лечением показатели системного воспалительного ответа также снижались, однако, их темпы значительно уступали таковым у больных с эффективным лечением. Через 6 месяцев лечения у этой категории пациентов содержание С-реактивного белка, α_1 -антитрипсина, гаптоглобина, а также СОЭ были значительно выше по сравнению как с нормой, так и показателями у больных с эффективным лечением. В процессе лечения содержание фибриногена существенно не изменялось в обеих группах и на протяжении всего периода наблюдения от нормы достоверно не отличалось. Отсутствие роста фибриногена в условиях системного воспаления рассматривается автором в качестве фактора, тормозящего процессы отграничения очага воспаления и дальнейшего заживления.

Анализ динамики показателей нутритивного статуса показал, что через 3 месяца лечения у больных с эффективным лечением наблюдались признаки улучшения белково-энергетической обеспеченности: нормализовался индекс массы тела, общий белок находился в пределах вариантов нормы, альбумин динамики не претерпевал, уровень транстиретина

повышался, но был достоверно ниже по сравнению с нормой. Через 6 месяцев лечения наблюдалось значительное уменьшение белково-энергетической недостаточности (индекс массы тела и уровень альбумина нормализовались). Однако, нутритивная недостаточность носила устойчивый характер, о чем свидетельствовали достоверно низкие по сравнению с нормой значения транстиретина, хотя по сравнению с исходным показателем его уровень значительно вырос.

У больных с неэффективным лечением показатели нутритивного статуса не претерпевали существенных изменений. Включение в терапию больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, специализированного лечебного питания «Нутриэн Стандарт» позволило значительно улучшить белково-энергетическую обеспеченность организма, что создало предпосылки к повышению эффективности лечения.

Эффективность комплексного лечения в группе больных с применением лечебного питания по прекращению бактериовыделения и закрытию полостей распада была достоверно выше по сравнению с группой пациентов, не получавших препарат.

В разделе **«Заключение»** кратко, но достаточно представлены ход и результаты исследования, отражающие суть диссертации. Автором проведено сравнение с данными литературы и обсуждение полученных результатов, которые доказывают научную новизну исследования и значимость для практики. Выводы, сделанные автором, соответствуют поставленной цели и задачам, отражают полученные результаты и логически вытекают из материалов исследования, изложенных в соответствующих главах.

Важным научно-практическим результатом исследования является регистрация выраженного системного воспалительного ответа у больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, связанного со степенью иммунодефицита и вирусной нагрузкой, а также выраженная белково-энергетическая недостаточность, коррелирующие с распространенностью процесса и течением заболевания. Автором показана возможность выраженного влияния на патологический процесс при коррекции

нутритивного статуса с помощью лечебного питания у больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, что привело к повышению эффективности лечения по закрытию полостей распада и ускорению абациллирования.

Практические рекомендации имеют конкретную направленность на диагностику системного воспалительного ответа инутритивного статуса у больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции и повышение эффективности лечения с использованием лечебного питания.

Автореферат отражает в полной мере содержание диссертационного исследования, оформлен в соответствии с существующими требованиями. Замечаний по автореферату нет. По материалам диссертации имеется 11 публикаций, в том числе 2 статьи в журналах, рекомендованных ВАК. Основные положения диссертационного исследования были доложены на российских и международных конференциях различного уровня.

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Герасимова Льва Николаевича на тему «Взаимосвязь течения туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с интенсивностью системного воспалительного ответа», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена важная научно-практическая задача для фтизиатрии по повышению эффективности лечения больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции путем изучения особенностей системного воспалительного ответа инутритивного статуса и разработки метода коррекции нарушенийнутритивной недостаточности.

По актуальности, научной новизне, объему исследования, значению для теоретической и практической фтизиатрии представленная диссертация полностью соответствует пункту 9, 10 постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. №842 «О порядке присуждения ученых степеней» (с изменениями от 21.04.2016 №335), а автор 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.

(Челнокова Ольга Германовна)

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

Тел. (4852)484138.

E-mail chelnokova@bk.ru

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

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

18.01.2019г.



Потапов М.П.