

## ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, Старшиновой Анны Андреевны на диссертационную работу Герасимова Льва Николаевича на тему «Взаимосвязь течения туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с интенсивностью системного воспалительного ответа», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия**

### **Актуальность темы диссертационной работы.**

Сегодня проблеме туберкулеза уделяется первостепенное внимание на общемировом уровне. Согласно данным мировой статистики, несмотря на принятые меры, начиная с 2010 года число новых случаев заболевания увеличилось до 10,4 миллионов и к 2017 году снизилось незначительно - до 10,0 миллионов случаев. На фоне некоторого улучшения эпидемической ситуации в Российской Федерации особую тревогу вызывает рост туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя и увеличение числа больных в сочетании с ВИЧ-инфекцией. По данным Федерального центра мониторинга туберкулеза, доля лиц с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции с 2009 по 2016 год возросла на 75,4% (с 5,7 до 10,0 на 100 тыс. населения), при этом 9167 человек умерли от туберкулеза, и только в 2017 году впервые за последние годы не был отмечен рост заболеваемости туберкулезом у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Сочетание туберкулеза с ВИЧ-инфекцией и лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза не позволяет добиться повышения эффективности лечения и снижения смертности от туберкулеза у данной категории пациентов. Течение и исход туберкулезного процесса во многом взаимосвязаны с состоянием неспецифической реактивности организма больного. Развитие инфекционного процесса сопровождается системным воспалительным ответом, который по сути своей является процессом многоплановой защиты организма. Важным его компонентом является нарастание синтеза реактантов острой фазы. Другим важным компонентом системного воспалительного ответа (СВО) является нутритивная недостаточность. В результате преобладания катаболических процессов в белковом обмене у больных туберкулезом легких развивается состояние белково-энергетической (нутритивной) недостаточности.

Изучение принципиальных особенностей СВО у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом, имеющих иммуносупрессию различной степени выраженности,

представляет большой интерес, поскольку понимание закономерностей течения воспалительных процессов позволит выбрать аргументированную тактику лечения. Кроме того, изучение клинико-рентгенологических особенностей туберкулеза во взаимосвязи с лабораторными проявлениями системного воспалительного ответа у больных с ВИЧ-инфекцией позволит расширить представления о состоянии систем неспецифической защиты организма у данной категории пациентов.

Диссертационное исследование было выполнено в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» и в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Туберкулезная больница имени А.Е. Рабухина Департамента здравоохранения города Москвы» с проведением анализа результатов обследования и лечения 347 пациентов, больных туберкулезом легких на поздних стадиях ВИЧ-инфекции и без ВИЧ-инфекции. Работа состоит из традиционных глав: введения, цели и задач, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, изложенных в главах 3, 4 и 5, обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Работа написана на 148 страницах, иллюстрирована 3 рисунками и документирована 69 таблицами, а также в ней имеются ссылки на 169 источников, в том числе 112 иностранных. Материалы диссертационной работы представлены на зарубежных и российских научных мероприятиях. По результатам научного исследования опубликовано 12 печатных работ, включая две статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

**Целью исследования явилось:** 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.

Автором было сформулировано шесть задач, которые соответствуют поставленной цели, имеют теоретическое и практическое значение. Решение этих задач вносит реальный вклад в улучшение качества лечения больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией.

#### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций.**

В работе Л.Н. Герасимова использована стандартная для диссертационной работы. Обоснована актуальность темы, определены цели и задачи исследования. Полученные данные основаны на анализе 347 больных туберкулезом легких с использованием статистических методов, рекомендованных для подобных исследований, что позволяет считать результаты научного исследования репрезентативными и достоверными. Научные

положения аргументированы фактами, полученными в результате проведенного анализа. Клинические примеры наглядно демонстрируют основные положения работы. Диссертация построена логично, имеет внутреннее единство. Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленной цели и задачам исследования и изложены в соответствии с принципами доказательной медицины.

### **Значимость для науки и практики результатов, полученных автором диссертации.**

Диссертационное исследование Л.Н. Герасимова имеет несомненную научную новизну, т.к. впервые в сравнительном аспекте изучены проявления системного воспалительного ответа (СВО) по показателям реактантов острой фазы (С-реактивного белка,  $\alpha_1$ -антитрипсина, гаптоглобина и фибриногена) у больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции и без ВИЧ-инфекции.

Автором установлено, что СВО был наиболее выражен у больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции по сравнению с больными без ВИЧ-инфекции.

В ходе исследования автором была выявлена нутритивная недостаточность, выраженность которой у больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции была больше по сравнению с больными туберкулезом без ВИЧ-инфекции, а также впервые изучены в сравнительном аспекте маркеры нутритивной недостаточности (индекс массы тела, уровень транстретина, альбумина и общего белка) у больных данной категории.

Впервые изучены проявления системного воспалительного ответа у больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции при разной выраженности иммуносупрессии. Автором установлено, что выраженность системного воспалительного ответа у больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции увеличивалась со снижением количества CD<sup>4+</sup> клеток и повышением вирусной нагрузки ВИЧ.

Также определено влияние специализированного диетического питания на нутритивный статус и на эффективность комплексного лечения больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Автор установил, что включение в комплексное лечение больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции в качестве патогенетической терапии специализированного лечебного питания позволило значительно улучшить белково-энергетическую обеспеченность организма и повысить эффективность лечения.

### **Значимость диссертации для фтизиатрии.**

Полученные результаты исследования имеют не только теоретическую, но и существенную практическую значимость. Автору удалось развить теорию влияния

системного воспалительного ответа и нутритивной недостаточности на течение туберкулезного процесса и на эффективность лечения больных туберкулезом легких, сочетанного с ВИЧ-инфекцией. Разработанный и внедренный автором метод применения специализированного диетического питания позволил нивелировать выявленные нарушения, улучшить белково-энергетическую обеспеченность организма и повысить эффективность лечения туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. В работе доказано, что наиболее информативными показателями для оценки выраженности туберкулезного воспаления на поздних стадиях ВИЧ-инфекции явились определение уровня СРБ и  $\alpha_1$ -АТ. Наиболее чувствительным маркером состояния нутритивного статуса оказался уровень транстиретина в сыворотке крови.

Достоверность результатов диссертационного исследования Л.Н. Герасимова подтверждается достаточным объемом клинических наблюдений. Статистическая обработка данных соответствует требованиям, предъявляемым для биомедицинских исследований.

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 процессе последипломного обучения врачей-специалистов, ординаторов, аспирантов.

### **Общая характеристика работы, ее содержание и завершенность.**

В диссертации обзор литературы отражает современное состояние проблемы. Больным проводился комплекс специальных исследований, направленных на решение поставленных в работе задач. Выраженность СВО оценивали по содержанию в сыворотке крови С-реактивного белка,  $\alpha_1$ -антитрисина, гаптоглобина и фибриногена. Для оценки состояния белково-энергетической обеспеченности организма рассчитывали индекс массы тела, определяли в сыворотке крови содержание общего белка, транстиретина и альбумина. Содержание диссертационной работы показывает, что задачи, поставленные во введении, успешно решены, цель исследования достигнута.

В **главе 2** автором подробно описана характеристика больных, включенных в исследование по клинико-рентгенологическим и лабораторным данным, также поведенные диагностические и лечебные методики.

**Глава 3** посвящена изучению в сравнительном аспекте особенностей течения специфического процесса у 224 больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией и у 123 пациентов без ВИЧ-инфекции. Полученные данные свидетельствуют о преобладании у

больных туберкулезом легких с ВИЧ-инфекцией диссеминированных процессов и достоверно чаще инфильтративного и фиброзно-кавернозного туберкулеза легких. При этом распад в легочной ткани и бактериовыделение у пациентов с ВИЧ-инфекцией наблюдались достоверно реже по сравнению с больными туберкулезом без ВИЧ-инфекции, что доказывает низкую эффективность бактериологических методов диагностики туберкулеза у данного контингента пациентов.

**Глава 4** посвящена изучению частоты и выраженности острофазной реакции и нутритивной недостаточности у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией и без нее. Автором доказано, что у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, имел место системный воспалительный ответ, о чем свидетельствовало значительное повышение содержания реактантов острой фазы (СРБ,  $\alpha 1$ -АТ и ГГ) и ускорение СОЭ, чего не наблюдалось в группе сравнения. Отмечено, что выраженность системного воспалительного ответа взаимосвязана как с особенностями течения туберкулезного процесса (с формой туберкулеза, распространенностью туберкулезного процесса в легком, наличием распада в легочной ткани), так и с выраженностью иммуносупрессии на фоне ВИЧ - инфекции.

Тяжелая и умеренно выраженная нутритивная недостаточность достоверно чаще наблюдалась у пациентов с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ - инфекцией. Установлено, что наиболее выраженное снижение белковоэнергетической обеспеченности организма выявлялось при снижении количества CD4+ клеток менее  $0,35 \times 10^9/\text{л}$  и при вирусной нагрузке ВИЧ более 500 000 копий/мл. Это обстоятельство является предпосылкой к разработке и применению патогенетических методов коррекции выявленных нарушений для повышения эффективности комплексного лечения этой категории пациентов.

**В главе 5** изучена эффективность комплексного лечения больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, а также динамика показателей системного воспалительного ответа и нутритивного статуса в процессе лечения этой категории пациентов. В завершении работы было изучено влияние специализированного лечебного питания на нутритивный статус и на эффективность комплексного лечения больных туберкулезом с сочетанной ВИЧ-инфекцией.

Согласно полученным результатам исследования, эффективность лечения по критерию «прекращение бактериовыделения» в I группе больных с ТБ/ВИЧ через 3 месяца лечения была достоверно ниже по сравнению со II группой. Проведенный анализ показал, что динамика показателей системного воспалительного ответа и нутритивного статуса были тесно взаимосвязаны с эффективностью лечения через 3 и 6 месяцев.

Автором было установлено, что включение в комплексную терапию больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, специализированного лечебного питания

позволяло значительно улучшить белково-энергетическую обеспеченность организма и создало предпосылки к повышению эффективности лечения.

Обсуждение результатов проведено корректно. Выводы соответствуют цели, задачам и логично вытекают из представленных данных, они убедительно обоснованы проведенными исследованиями, их достоверность не вызывают сомнений. Принципиальных замечаний по диссертации Л.Н. Герасимова нет. Автореферат соответствует тексту диссертации, отражает основные положения диссертационной работы, соответствует требованиям ВАК РФ.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.**

Результаты выполненной работы актуальны, обладают научной и практической новизной и позволят улучшить результаты лечения туберкулеза у больных с ВИЧ – инфекцией, что свидетельствует о необходимости внедрения полученных знаний в практическое здравоохранение. Представляется целесообразным использование полученных данных в практической деятельности медицинских организаций по профилю «фтизиатрия» в рамках формирования подходов к диагностике и коррекции нарушений нутритивного статуса при лечении больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией.

Полученные знания целесообразно включить в учебные программы дипломной и последипломной подготовки врачей-фтизиатров в рамках цикла «Фтизиатрия».

### **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 на основании выполненных автором исследований решена важная научно-практическая задача повышения эффективности лечения больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции путем изучения особенностей системного воспалительного ответа и нутритивного статуса, а также разработки метода коррекции нарушений нутритивной недостаточности.

По актуальности, научной новизне, объему исследования, значению для теоретической и практической фтизиатрии представленная диссертация полностью соответствует пунктам 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:

Ведущий научный сотрудник раздела «Научные сотрудники» направление «Фтизиопульмонология» Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства Здравоохранения Российской Федерации,  
доктор медицинских наук

Старшинова Анна Андреевна

Подпись д.м.н. Старшиновой Анны Андреевны заверяю  
Заместитель директора по научной работе ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России,  
профессор, д.м.н.



Соколов Евгений Георгиевич

Старшинова Анна Андреевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник раздела «Научные сотрудники» направление «Фтизиопульмонология» федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Почтовый адрес: 191036, Санкт-Петербург, Лиговский проспект, д.2-4, тел. 8(812)5792554,  
e-mail: [spbniif\\_all@mail.ru](mailto:spbniif_all@mail.ru) Сайт: <http://www.spbniif.ru/>

«20» ноября 2018 г.

Почтовый адрес: 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д.2-4  
Телефон: Тел.: (812) 579-25-54  
Электронный адрес: [starshinova\\_777@mail.ru](mailto:starshinova_777@mail.ru)