

## ОТЗЫВ

официального оппонента, профессора кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», доктора медицинских наук, доцента Гаджикулиевой Мадины Маратовны на диссертацию Викторовой Ирины Борисовны на тему «Диагностика и лечение туберкулеза и других заболеваний легких у больных ВИЧ-инфекцией», представленную на соискание учёной степени доктора наук по специальностям 3.1.26. Фтизиатрия (медицинские науки) и 3.1.22. Инфекционные болезни (медицинские науки)

### Актуальность темы диссертационной работы

Актуальность темы диссертационного исследования не вызывает сомнений и обусловлена социально-экономической значимостью ВИЧ-инфекции и сочетанных с ней заболеваний. На современном этапе ведущее место среди ВИЧ-ассоциированных заболеваний принадлежит туберкулезу (ТБ) с регистрацией ежегодного увеличения случаев коинфекции, которые характеризуются неудовлетворительными результатами терапии, что, по мнению экспертов ВОЗ, обусловлено несвоевременной диагностикой туберкулеза при иммунодефиците.

Как известно, вторичные заболевания являются маркерами иммунологического неблагополучия, развивающегося у ВИЧ-инфицированных пациентов вследствие прогрессивного течения болезни и до настоящего времени прямо или косвенно 90% летальных исходов при ВИЧ-инфекции обусловлены оппортунистическими инфекциями, что подчеркивает важную роль их профилактики и лечения. В структуре этих заболеваний при ВИЧ-инфекции в случае летального исхода ведущую роль отводят туберкулезу.

Вместе с тем важную роль в структуре коморбидных состояний при ВИЧ-инфекции занимают другие многочисленные болезни органов дыхания различной (инфекционной и неинфекционной) этиологии. Эти заболевания зачастую протекают со сходной с туберкулезом клинико-рентгенологической картиной и требуют проведения дифференциальной диагностики, которая представляет собой сложную междисциплинарную проблему, имеющую особое значение для регионов с высокой поражённостью ВИЧ. В условиях высокой распространённости ВИЧ-инфекции выявлением, диагностикой и дифференциальной диагностикой болезней легких у людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), занимаются как специализированные (фтизиатрические и инфекционные) так и учреждения первичной медико-санитарной помощи, персонал которых нуждается в освоении дополнительных знаний и навыков, необходимых для оказания помощи больным ВИЧ-инфекцией с

патологией органов дыхания.

Становится очевидным необходимость дальнейшего совершенствования лечебно-диагностических мероприятий в отношении пациентов с ВИЧ-инфекцией и создания системного подхода к дифференциальной диагностике туберкулеза и других легочных поражений при ВИЧ-инфекции, что являются практически важным для отечественного здравоохранения.

В связи с актуальностью темы диссертационной работы Викторовой Ирины Борисовны, посвященная оптимизации лечебно-диагностических подходов при заболеваниях органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией, исследования в этом направлении представляют большой научный и практический интерес.

### **Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научная новизна исследования, которое было выполнено на примере территории с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции и туберкулеза, заключается в нижеследующем.

Получены новые данные о влиянии высокой распространенности ВИЧ-инфекции на ситуацию по туберкулезу и клиническое течение коинфекции ВИЧ/ТБ, в результате такой неблагоприятной динамики с ростом числа больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом произошли существенные изменения в основных показателях региональной противотуберкулезной помощи. Автором получены новые сведения о таких важных характеристиках ТБ у ЛЖВ как бактериовыделение с доказательством ассоциация его частоты с выраженностью ВИЧ-ассоциированного иммунодефицита; определены низкий удельный вес лекарственно-чувствительных форм ТБ среди ЛЖВ и высокий уровень первичной множественной лекарственной устойчивости. Впервые было выполнено сравнительное исследование, демонстрирующее более неблагоприятное течение повторных случаев заболевания туберкулезом у ЛЖВ, определены факторы, детерминирующие их исходы. Автором было впервые доказано наличие повышенного содержания общего IgE и секреторного IgA (sIgA) при неблагоприятных исходах у больных коинфекцией ВИЧ/ТБ и мультирезистентностью возбудителя, которое явилось основой предложенного способа прогнозирования летального исхода.

На основании впервые проведенной комплексной оценки всего спектра болезней органов дыхания, диагностированных у госпитализированных без предварительного отбора ЛЖВ, была определена актуальная структура заболеваний органов дыхания, установлены наиболее частые нозологии

(внебольничные, септические пневмонии и туберкулез), определены доли пневмоцистной и цитомегаловирусной пневмоний, а также ВИЧ-ассоциированной не-СПИД-индикаторной патологии (ХОБЛ) с оценкой тяжести ее течения у ЛЖВ.

Автором были получены новые данные о летальности при ВИЧ-ассоциированной респираторной патологии, показаны ее связи с этиологией и выраженностью иммуносупрессии.

Впервые представлена частота регистрации различных нозологий в контексте выраженности иммунодефицита, определены взаимосвязи между этиологией и клинико-рентгенологическими проявлениями. Впервые по итогам комплексного всестороннего изучения поражений органов дыхания у ЛЖВ была предложена разработанная научно-обоснованная лечебно-диагностическая модель дифференциальной диагностики болезней органов дыхания при различных клинико-рентгенологических синдромах.

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

Степень достоверности и обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, обусловлены корректным выбором методических подходов, четко поставленной целью и соответствующими ей задачами, последовательно отражающими все этапы исследования. Работа выполнена на достаточном объеме фактического материала. Изучение исследуемых параметров проведено с использованием современных стандартных клинических, лабораторных, функциональных методов и методов современной медицинской визуализации.

Обсуждение результатов выполнено с сопоставлением данных диссертационного исследования и публикаций других отечественных и зарубежных авторов по соответствующей научной теме.

На основании проведенного анализа фактического материала автором были сформулированы 7 выводов, которые согласуются с целью и задачами представленной работы, логично вытекая из результатов исследования.

Объем проведенных исследований и их научно-методический уровень достаточны для получения достоверных выводов. Использованные автором современные статистические методики позволили эффективно решить поставленные задачи и обеспечили достоверность исследования, что свидетельствует о высокой степени обоснованности научных положений и выводов, представленных в диссертационной работе.

Научные положения диссертации соответствуют паспортам научных

специальностей 3.1.26. «Фтизиатрия» (медицинские науки) (пункты 2, 4, 11, 14) и 3.1.22. Инфекционные болезни (медицинские науки) (пункты 1-4).

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

Результаты исследования имеют непосредственное отношение к теоретической медицине и практическому здравоохранению.

Автором были разработаны и внедрены алгоритмы диагностики и дифференцированного выбора лечебно-диагностической тактики при заболеваниях органов дыхания у лиц, инфицированных ВИЧ, основанные на определении ведущего комплекса синдромов и направленные на своевременную диагностику туберкулеза и других заболеваний органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией в лечебных учреждениях различного профиля.

Определены перспективы адресного практического использования полученных теоретических сведений о течении туберкулеза и иных ВИЧ-ассоциированных респираторных нозологий, направленного на совершенствование оказания медицинской помощи ВИЧ-инфицированным больным с патологией органов дыхания в лечебных организациях разного уровня и профиля территорий с различной распространенностью ВИЧ-инфекции.

Практические рекомендации по совершенствованию оказания медицинской помощи ЛЖВ с заболеваниями легких представлены диссертантом для клиницистов, организаторов здравоохранения, а также организаций, осуществляющих образовательную деятельность.

### **Структура и содержание диссертации**

Диссертация Викторовой И.Б. построена по традиционному плану и состоит из введения, пяти глав (обзора литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований), обсуждения, выводов, практических рекомендаций и приложения. Работа изложена на 272 страницах машинописного текста, библиография содержит 453 источника, включая 130 отечественных и 323 зарубежных. Диссертационный материал иллюстрирован 42 рисунками и 27 таблицами.

Во введении обозначены актуальность и степень разработанности темы диссертационного исследования, представлены цель, задачи, обоснованы научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методы исследования, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов, соответствие диссертации паспорту научной специальности и связь темы диссертации с планом основных научных работ учреждения, внедрение результатов

исследования, публикации и личный вклад автора в получении научных результатов, а также сведения о структуре и объеме диссертации. Цель и задачи исследования соответствуют заявленной теме. Все приведенные задачи решены автором в ходе исследования.

Подробный **обзор литературы** содержит объемный структурированный анализ эпидемиологических данных и современных представлений о течении, выявлении, диагностике, исходах и прогностических факторах ВИЧ-ассоциированного туберкулеза. Автор указывает на сохраняющуюся неоднородность в представлении о некоторых важных аспектах клинического течения коинфекции. Другая часть обзора посвящена нетуберкулезным заболеваниям легких у ЛЖВ, в числе которых бактериальные, грибковые и вирусные пневмонии, злокачественные заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких. Детально освещены эпидемиологические и клинические аспекты отдельных нозологий, пристальное внимание уделено принципам и существующим проблемам их дифференциальной диагностики. Проведенный автором анализ литературных источников свидетельствует о высокой актуальности избранной темы исследования.

В главе «**Материалы и методы**» дизайн исследования, методы клинико-лабораторной, инструментальной диагностики, статистические методики являются современными, полностью отвечают цели и задачам работы. Кроме того, представлен подробный перечень документации, которая была использована при проведении научного исследования, охарактеризованы все применяемые клинические и параклинические методы, а также приведены ссылки на актуальные рекомендации, которыми руководствовались при ведении пациентов с различными заболеваниями легких.

Использованные автором методики с применением современных методов статистического анализа позволили эффективно решить поставленные задачи и обеспечили достоверность исследования, что позволяет говорить о высокой степени обоснованности научных положений и выводов, представленных в диссертации.

В **3-ей главе**, которая посвящена всестороннему изучению коинфекции ВИЧ/ТБ в регионе с очень высокой пораженностью ВИЧ, показано существенное изменение эпидситуации с преобладанием вклада коинфекции ВИЧ/ТБ в структуру заболеваемости туберкулезом, в результате чего наблюдаются снижение эффективности лечения туберкулеза, рост числа смертельных исходов и существенное уменьшение роли профилактического выявления туберкулеза при увеличении доли выявленных пассивно в учреждениях первичной медико-

санитарной помощи.

Автором показаны современные особенности структуры клинических форм туберкулеза органов дыхания среди новых случаев и рецидивов ТБ у ЛЖВ, доказаны высокая частота бактериовыделения (достигающая 78,9%), первичной (55,3%) и вторичной (82,3%) МЛУ, изучены результаты лечения туберкулеза у этой категории больных и определены факторы, ассоциированные с различными вариантами исходов. На основании анализа случаев повторного развития ТБ у ЛЖВ сделаны выводы о более тяжелом и неблагоприятном течении рецидивов с установлением факта прерывания антиретровирусной терапии (АРТ) в качестве важного предиктора неблагоприятного исхода. При смертельных исходах у больных коинфекцией с МЛУ возбудителя автором было показано значительное повышение уровней общего IgE и sIgA, что позволило предложить коэффициент предикции летального исхода. Это представляет большой научный и практический интерес.

В 4-ой главе на основании изучения когорты ЛЖВ, госпитализированных для диагностики и лечения легочной патологии в многопрофильное, были получены сведения о региональной структуре легочных поражений при ВИЧ-инфекции, в которой наиболее частыми заболеваниями являются бактериальные пневмонии и туберкулез, тогда как доля истинно оппортунистических инфекций оказалась значительно скромнее. В этой части исследования приводятся установленные клинико-лабораторные и рентгенологические характеристики практически каждой из верифицированных нозологий; особое внимание уделено ТБ, который в данной главе рассматривается с позиций выявления и диагностических подходов, предпринимаемых в учреждении общесоматического профиля.

Интересны разделы 5-ой главы, в которой автором были выделены несколько клинических ситуаций на основе определения ведущего клинического (лихорадка, разные варианты одышки и другие) и лучевого синдромов (инфильтрат, легочная диссеминация, патология плевры или внутригрудная лимфаденопатия, рентген-негативная картина). В результате изучения спектра и характеристик заболеваний, установленных при различных комплексах синдромов, была предложена алгоритмизированная модель лечебных и диагностических мероприятий, направленная на оптимизацию клинического ведения ЛЖВ с заболеваниями легких в различных клинических ситуациях.

В целом, работу отличает хороший анализ результатов с иллюстрациями и полноценная статистическая обработка данных.

В **обсуждении** отражены все разделы диссертационного исследования, проанализированы важные данные, полученные в ходе работы. Автор обсуждает

все аспекты полученных результатов в свете уже имеющихся литературных данных. Выводы аргументированы, полностью соответствуют задачам исследования и отражают основные результаты работы. Практические рекомендации отражают возможности применения полученных данных в учреждениях фтизиатрического, инфекционного, терапевтического и пульмонологического профиля. Работа актуальна, имеет все признаки научной новизны и практической значимости.

По теме диссертации опубликованы 50 научных работ, в числе которых 26 – в научных изданиях, включенных в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук, 19 – в изданиях, индексируемых в международных базах данных; имеется один Патент на изобретение РФ.

Основные положения диссертационной работы представлены на 36 национальных и международных конгрессах, всероссийских, межрегиональных и региональных конференциях,

Диссертационная работа И.Б. Викторовой является завершенным исследованием, выполненным на высоком научном и методическом уровне. Содержание данной научной работы в полной мере соответствует поставленным цели и задачам, научным положениям, выносимым на защиту.

Автореферат диссертации полностью отражает основные положения проведенного исследования, оформлен в соответствии с требованиями.

#### **Замечания и вопросы по работе**

По изложению материала диссертации и автореферата автору сделаны отдельные редакционные замечания, которые не носят принципиального характера и не оказывают влияния на общую положительную оценку работы. Критических замечаний по диссертационной работе И.Б. Викторовой нет.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертация Викторовой Ирины Борисовны «Диагностика и лечение туберкулеза и других заболеваний легких у больных ВИЧ-инфекцией», представленная на соискание учёной степени доктора наук по специальностям 3.1.26. Фтизиатрия (медицинские науки) и 3.1.22. Инфекционные болезни (медицинские науки) является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований сформулированы теоретические положения и практические рекомендации, совокупность которых можно квалифицировать как решение актуальной научной проблемы:

совершенствование подходов к диагностике, лечению туберкулеза и других заболеваний органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией путем анализа комплекса эпидемиологических и клинко-рентгенологических данных с разработкой модели лечебно-диагностической тактики при различных поражениях системы органов дыхания у ВИЧ-инфицированных пациентов, что имеет важное социально-экономическое значение и вносит существенный вклад в развитие фтизиатрии и инфекционных болезней.

Диссертационная работа Викторовой Ирины Борисовны по своим актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, научно-методическому уровню, обоснованности положений и выводов, соответствует установленным в п. 9 и п. 10 раздела II «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор Викторова Ирина Борисовна заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.26. Фтизиатрия и 3.1.22. Инфекционные болезни.

Официальный оппонент:  
профессор кафедры инфекционных болезней  
и эпидемиологии  
ФГБОУ ВО «Московский государственный  
медико-стоматологический  
университет имени А.И. Евдокимова»  
Минздрава России,  
доктор медицинских наук,  
(14.01.09 – инфекционные болезни),  
доцент

 Мадина Маратовна Гаджикулиева

127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1  
8(495) 609-67-00, <http://www.msmsu.ru>

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Подпись д.м.н., профессора М.М. Гаджикулиевой заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО МГМСУ  
им. А.И. Евдокимова Минздрава России  
профессор, д.м.н.



Ю.А. Васюк

« 28 » сентября 2022 г.