

ОТЗЫВ

официального оппонента, главного врача Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской противотуберкулезный диспансер», доктора медицинских наук Пантелеева Александра Михайловича на диссертацию Кузнецовой Алёны Николаевны «Выявление и диагностика туберкулеза у пациентов с поздней стадией ВИЧ-инфекции с помощью методики ELISPOT в регионе с высоким уровнем распространения ВИЧ-инфекции», представленной к официальной защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.26. Фтизиатрия, 3.2.7. Иммунология.

Актуальность темы диссертации

Туберкулез, не смотря на успехи современной медицины, остается одной из наиболее серьезных социальных проблем для системы здравоохранения. Причиной сохраняющейся неблагоприятной эпидемической ситуации по туберкулезу в России является высокая заболеваемость туберкулезом среди ВИЧ-инфицированных пациентов. В сложившейся ситуации первоочередной задачей является повышение эффективности диагностики активных форм туберкулеза, а также латентной туберкулезной инфекции у данной категории населения.

В мировой практике большое внимание уделяется изучению эффективности применения IGRA-тестов, одним из которых является T-SPOT.TB. Имеющиеся мировые данные свидетельствуют о том, что применение методики ELISPOT (T-SPOT.TB) у пациентов с ВИЧ-инфекцией может быть перспективным направлением в диагностики как латентной туберкулезной инфекции, так и активного туберкулеза. Именно этой теме и посвящена диссертационная работа Кузнецовой Алёны Николаевны.

Диссертационная работа Кузнецовой Алёны Николаевны является актуальной, соответствует стратегии развития российской медицинской науки и направлено на создание значимых для практического здравоохранения новых способов диагностики социально значимых заболеваний.

Целью исследования является совершенствование выявления и диагностики туберкулеза с помощью методики ELISPOT у пациентов с поздней стадией ВИЧ-инфекции в регионе с высоким уровнем распространения ВИЧ на примере Самарской области.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, определяется адекватной постановкой задач исследования и методами их решения, а также достаточным объемом наблюдений, что

позволило раскрыть цель работы. Её результаты основаны на большом и достаточном количестве наблюдений (396 пациентов с ВИЧ-инфекцией).

При обследовании пациентов использован комплекс лабораторных, лучевых, иммунологических методов диагностики, который соответствует современным российским протоколам обследования пациентов и действующим клиническим рекомендациям.

Положения, выносимые на защиту, последовательны, логичны, отражают цель и задачи исследования, выводы полностью согласуются с задачами исследования и отражают сущность диссертационного исследования.

Практические рекомендации ясны, конкретны, сформулированы в соответствии с полученными результатами и могут быть использованы в реальной клинической практике.

Научная новизна и достоверность исследования

Автором на большом объеме изучаемого материала убедительно доказана необходимость совершенствования выявления и диагностики туберкулеза у пациентов с поздней стадией ВИЧ-инфекции в регионе с высоким уровнем распространения ВИЧ.

В представленной работе впервые показана эффективность T-SPOT.TB у пациентов с верифицированным туберкулезом/ВИЧ, что позволяет применять данную методику для дифференциальной диагностики туберкулеза легких у пациентов с выраженной иммунологической супрессией.

Достоверность полученных материалов обеспечена достаточным объемом проанализированных данных, объем выборки достаточен, подтверждается применением комплекса объективных методов исследования пациентов, данными оценки эффективности разработанных методов диагностики и качественной статистической обработкой полученных материалов. Обработка результатов исследования проводилась с применением современных статистических методов. Для оценки методики ELISPOT произведена оценка специфичности и чувствительности.

Оценка содержания работы

Диссертационная работа построена по традиционному плану, написана на 137 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы материалы и методы исследования, четырех глав с результатами собственных наблюдений, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Библиографический список содержит 167, из которых 47 – зарубежных. В работе содержится 19 рисунков и 39 таблиц.

В разделе «Введение» обоснована актуальность темы диссертационного исследования, сформулированы задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту, апробация результатов, внедрение исследований, а также сведения о структуре и объеме диссертации.

Обзор литературы изложен на 23 страницах, состоит из трех разделов. В нем автор проводит анализ ситуации по сочетанной инфекции и убедительно показывает, что дальнейшее снижение показателей заболеваемости и смертности от туберкулеза тесно связаны с работой с ВИЧ-инфицированными пациентами: активное применение химиопрофилактики туберкулеза, повышение охвата антиретровирусной терапией. Автор убедительно показывает, что универсальных методик диагностики туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией не существует. Все стандартные методы диагностики снижают свою эффективность у пациентов с выраженной иммуносупрессией. В обзоре подробно разбираются трудности диагностики, особенно на стадии выраженной иммуносупрессии, проводится анализ чувствительности и специфичности стандартных методов диагностики туберкулеза.

Во второй главе представлен дизайн исследования, отражены подходы к формированию групп больных, критерии включения и исключения в исследование. В материалах главы проведен детальный социально-демографический анализ исследуемой когорты пациентов, а также определены клинические, рентгенологические и лабораторные характеристики исследуемых групп. Представлена подробная методология проведения лабораторных и инструментальных исследований. Описаны методы статистической обработки, все они являются современными и соответствуют требованиям современной доказательной медицины. Методологической неточностью являются включение в исследование пациентов с туберкулезом без бактериовыделения, поскольку в данной группе могли оказаться и пациенты с другими легочными заболеваниями, маскировавшимися под туберкулез, что снижает точность и достоверность полученных результатов применения исследуемой иммунологической методики.

В третьей главе представлена характеристика пациентов, которым установлен диагноз туберкулеза легких. Большой интерес представляют результаты анализа результатов T-SPOT.TB в зависимости от степени снижения количества CD4-лимфоцитов, которые продемонстрировали снижение вероятности положительного результата исследуемого метода по мере нарастания степени иммуносупрессии. Интересен и имеет большое практическое значение анализ результатов сопоставления лучевых проявлений локальных форм туберкулеза и результатов T-SPOT.TB. Автором обнаружена связь между распространенностью туберкулезного процесса в легочной ткани и результата T-SPOT.TB.

Вместе с тем неоднозначную реакцию вызывает раздел главы, посвященный связи анализу количества сопутствующих заболеваний у больных ТБ/ВИЧ с результатами T-SPOT.TB. Автор проводит анализ связи *количества* сопутствующих заболеваний без уточнения их вида и характера с результатами иммунологических тестов. При этом не получил объяснения и дальнейшего развития тезис автора о том, что у пациентов с большим количеством сопутствующих заболеваний T-SPOT.TB чаще был отрицательным.

Крайне интересны и имеют огромное практическое значение результаты сопоставления результатов T-SPOT.TB и Диаскинтеста. Обнаруженная автором высокая дискордантность этих двух методик требует пересмотра подходов к массовому скринингу на туберкулезную инфекцию ВИЧ-инфицированных пациентов в России.

В четвертой главе проведен анализ применения метода T-SPOT.TB в диагностике латентной туберкулезной инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов. Интересно, что ни один из традиционных факторов риска инфицирования МБТ, за исключением перенесенного в анамнезе туберкулеза, не оказался достоверно значимым у пациентов с положительным результатом T-SPOT.TB. Автором установлено, что положительный результат T-SPOT.TB встречался в 2,25 раза чаще у пациентов с уровнем CD4-лимфоцитов менее 350 кл/мкл, чем с уровнем CD4-лимфоцитов более 350 кл/мкл. К сожалению, данный тезис не нашел дальнейшего развития, хотя он вступает в противоречие с результатами аналогичных исследований и не автором объяснен с точки зрения патогенеза ВИЧ-ассоциированного туберкулеза. Большое практическое значение имеет обнаруженная автором низкая частота положительных результатов T-SPOT.TB у ВИЧ-инфицированных пациентов с неспецифическими воспалительными изменениями в легких, что является значительным шагом в применении данной методики для дифференциальной диагностики поражений органов грудной клетки.

В пятой главе автором проведена оценка эффективности иммунологических тестов в диагностике туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции с помощью ROC-анализа. Установлено, что порог отсечения для Диаскинтеста существенно выше, чем для T-SPOT.TB. Данный факт подтверждает возможность использования данного теста высвобождения гамма-интерферона у пациентов с ВИЧ-инфекцией при глубоком иммунодефиците.

В шестой главе автором представлен алгоритм выявления и диагностики латентной туберкулезной инфекции и активного туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией с применением T-SPOT.TB. Важным является возможность обоснования проведения превентивной химиотерапии на основании предложенного алгоритма.

В обсуждении результатов отражены все разделы диссертационного исследования, подведены итоги работы.

Сформулированные выводы имеют высокую степень обоснованности, соответствуют цели, задачам и логично вытекают из данных, полученных в результате научного исследования. Практические рекомендации сформулированы согласно полученным результатам, они апробированы и могут быть широко использованы в практической работе.

Основные результаты диссертационной работы Кузнецовой А.Н. опубликованы в 15 научных работах, в том числе четыре статьи – в изданиях, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России. Материалы диссертации широко представлены на конференциях всероссийского и регионального уровней.

Значимость диссертационной работы определяется научным обоснованием применения T-SPOT.TB для диагностики туберкулеза, в том числе латентной туберкулезной инфекции. Предлагаемый автором алгоритм для совершенствования ранней диагностики туберкулезной инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов позволит значительно улучшить ситуацию с сочетанной инфекцией.

Диссертационное исследование вызвало большой интерес, полагаю возможным задать автору ряд вопросов, не снижающих высокую оценку проведенного исследования:

1. Чем автор объясняет более частую встречаемость положительного результата T-SPOT.TB у пациентов с низким уровнем CD4-лимфоцитов по сравнению с больными с высоким иммунным статусом?
2. Каким образом, по мнению автора, связано количество сопутствующих заболеваний у пациентов с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом и результат T-SPOT.TB?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

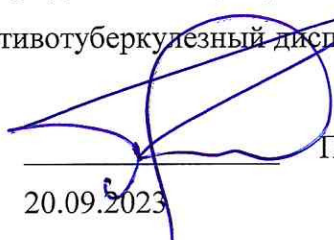
Диссертационная работа Кузнецовой Алёны Николаевны на тему: «Выявление и диагностика туберкулеза у пациентов с поздней стадией ВИЧ-инфекции с помощью методики ELISPOT в регионе с высоким уровнем распространения ВИЧ-инфекции», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.26. Фтизиатрия, 3.2.7. Иммунология является завершённой научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи современной фтизиатрии - совершенствование выявления и диагностики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов на стадии выраженного иммунодефицита с помощью использования методики ELISPOT, что имеет существенное значение для медицинской науки и, в частности, фтизиатрии и иммунологии.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 и 10 «Положения о присуждении

ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842 (редакция от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор, Кузнецова Алёна Николаевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук (3.1.26 – фтизиатрия, медицинские науки), главный врач Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской противотуберкулезный диспансер»



Пантелеев Александр Михайлович

20.09.2023

Подпись д.м.н. А.М. Пантелеева заверяю:

Заместитель главного врача по кадрам



Е.А. Шаповал

Почтовый адрес: 196142, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Звездная д.12, Тел.: +79117356313, e-mail: alpanteleev@gmail.com, Интернет-адрес: <https://tub-spb.ru/>