



инфекции является прогрессирующая иммуносупрессия, которая в основном поражает клеточный иммунитет и преимущественно CD4<sup>+</sup> - субпопуляцию Т-лимфоцитов, которые являются главными клетками, осуществляющими и противотуберкулезную защиту, таким образом при ко-инфекции туберкулез/ВИЧ по иммунной системе наносится двойной удар. При снижении CD4<sup>+</sup> менее 200 клеток/мкл возрастает риск развития оппортунистических инфекций, а именно герпесвирусных инфекций, пневмоцистоза и других. Туберкулез приобретает атипичное, быстро прогрессирующее течение с развитием осложнений и генерализации и трудно диагностируется. В связи с этим проблема оппортунистических инфекций (ОИ) у больных туберкулезом актуальна и требует дальнейшего изучения, практическое здравоохранение нуждается в разработке комплекса мероприятий по диагностике и лечению этой тяжелой категории больных. Рецензируемое диссертационное исследование, как раз и направлено на разработку алгоритма обследования больных с сочетанием туберкулеза и герпесвирусных инфекции и пневмоцистоза, как наиболее часто встречающихся инфекций на фоне выраженного иммунодефицита.

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

Объективность и обоснованность научных положений и рекомендаций, сформулированных в диссертации определяется использованием методических подходов к решению поставленных задач. Цель исследования - «повышение эффективности комплексной диагностики туберкулёза в сочетании с герпесвирусными инфекциями и пневмоцистозом у больных туберкулёзом без ВИЧ-инфекции и с ВИЧ-инфекцией» сформулирована конкретно. Цели соответствуют 5 задач, включая изучение клинко-рентгенологических особенностей течения туберкулеза у пациентов с положительными результатами на маркеры ОИ, оценку распространенности пневмоцистоза и герпесвирусных инфекций у больных туберкулезом, как изолированно, так и в сочетании с ВИЧ-инфекцией, выявление групп



больных туберкулезом с повышенным риском развития ОИ, разработку алгоритма диагностики герпесвирусных инфекции и пневмоцистоза у больных туберкулезом. Последовательное разрешение поставленных задач позволило автору сделать 8 выводов. Установлены особенности структуры клинических форм туберкулеза, рентгенологической картины, бактериовыделения, лекарственной чувствительности возбудителя в сравнительном аспекте у больных изолированным туберкулезом и в сочетании туберкулеза и ВИЧ-инфекции. Показано распространение большого числа инфекций, вызванных герпесвирусами (98%) и пневмоцистами (55%) среди больных туберкулезом обеих групп. Выявлены достоверные отличия в частоте встречаемости маркеров вирусов простого герпеса 1 и 2 типов (ВПГИ) у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции в зависимости от лекарственной чувствительности возбудителя, так у больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) шансы выявления активной ВПГИ в 2,9 раза выше, чем у пациентов с сохраненной чувствительностью. Определено значительное число лиц с маркерами активной цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) в группе больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией (27,1%) более чем в 2 раза превышающий этот уровень у здоровых (11,4%).

В целом выводы отражают основные результаты диссертации. Однако следует отметить, что результаты исследований по задаче 5, направленной на разработку алгоритма диагностики герпесвирусной инфекции и пневмоцистоза у больных туберкулезом, не представлены в выводах.

Выборка содержит репрезентативное количество наблюдений. Проведено комплексное обследование 350 больных туберкулезом органов дыхания, находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ «Туберкулезная клиническая больница №3 им. проф. Ф.А. Захарьина». Из них 250 больных с ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ и 100 пациентов с изолированным туберкулезом. Имеются критерии включения и исключения. Определены объект и предметы исследования. Выделены основная и 2 группы контроля.

В исследовании применялись как традиционные методы (анализ клинико-anamnestических, рентгенологических, микробиологических данных), так и современные иммунологические методы (определение субпопуляций Т-лимфоцитов, иммунорегуляторный индекс, диаскинтест) и специальные серологические и клеточные тесты, направленные на выявление активных маркеров и латентно протекающих оппортунистических инфекций (метод иммуноферментного анализа на наличие антител класса IgM и IgG к герпетической инфекции, вирусу Эпштейн-Барра (ЭБВ), цитомегаловирусу (ЦМВ) и пневмоцисте, а также метод непрямой реакции иммунофлюоресценции для выявления репродукции этих вирусов в клеточной культуре.

Статистическая обработка данных проведена с использованием современных компьютерных программ «Microsoft Excel» и пакета прикладных программ «EpiInfo версии 7.2.2.6». Все полученные анамnestические, клинические, лабораторные и инструментальные данные обработаны методом вариационной статистики. Для сравнения данных использовалось отношение шансов. Замечаний по методологии исследования и методах статистической обработки результатов нет.

### **Новизна, достоверность и ценность полученных результатов**

Диссертационное исследование Шибанова А.М. обладает научной новизной. Автором выявлены группы риска сочетания герпетических инфекций и пневмоцистоза с туберкулёзом лёгких, проведена оценка иммунологических маркеров активности ОИ у больных туберкулёзом органов дыхания в сравнительном аспекте с пациентами с ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ. Изучена распространенность ОИ у больных туберкулезом в зависимости от особенностей течения туберкулеза, наличия и отсутствия деструктивных изменений в легочной ткани, гематологических показателей, результатов кожных иммунологических проб (Манту, диаскинтест), уровня альбумина в сыворотке крови. Установлены новые и ранее не изученные клинико-рентгенологические, микробиологические особенности течения



туберкулеза у пациентов с сочетанием туберкулеза и герпесвирусных инфекций и пневмоцистоза. Проведено дифференцированное изучение распространенности каждой из ОИ у пациентов с туберкулезом и лекарственной устойчивостью к рифампицину, включая больных с неблагоприятным исходом туберкулеза. Выделены группы пациентов с высоким риском развития активных герпетических инфекций. Впервые сформированы алгоритмы диагностики герпесвирусных инфекций и пневмоцистоза у пациентов с распространённым остро прогрессирующим туберкулёзом органов дыхания. Из замечаний следует отметить, что в научной новизне диссертационной работы 3 раза звучит слово «впервые», но нет подкрепления приоритетов патентами на изобретения полезными моделями, рационализаторскими предложениями, что позволяет высказать пожелание устранить в будущем этот пробел.

Результаты диссертационного исследования являются достоверными, что подтверждается полнотой и объемом проведенных исследований. Обследовано 350 больных туберкулёзом органов дыхания. Исследование проводилось в 2 этапа. На 1-м этапе на ОИ обследовано 250 больных ТБ/ВИЧ-инфекцией, на втором этапе 100 больных туберкулезом без ВИЧ и 35 сотрудников из числа медицинского персонала. Проведено более 1000 лабораторных исследований.

Диссертация построена по традиционному плану: изложена на 195 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, 2 глав собственных наблюдений, заключения, выводов, содержит 33 рисунка и 36 таблиц, 2 клинических примера. Библиографический указатель включает 196 источников, из них 27 отечественных и 169 зарубежных авторов. Клинические примеры хорошо иллюстрированы рентгенограммами, отражающими динамику течения патологического процесса, результатами лабораторных и патоморфологических анализов, приведены фотографии иммуногистохимических исследований, что не позволяет сомневаться в

достоверности представленных сведений. Следует отметить, что в обзоре литературы приводится подробное изложение клинической картины, иммунопатогенеза, методов диагностики туберкулеза, ВИЧ-инфекции, всех герпесвирусных инфекций, инфекционного мононуклеоза, пневмоцистоза и цитомегаловирусной инфекции, показано их взаимовлияние. Обзор литературы выполнен на основании анализа (27) отечественных и, особенно большого числа (169) зарубежных источников.

Материалы диссертации достаточно публиковались в открытой печати, докладывались на съездах и конференциях Международного и Всероссийского уровня. По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ. Апробация диссертации проведена на совместном заседании кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, лаборатории эпидемиологии оппортунистических инфекций ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России и коллектива врачей ГБУЗ ТКБ №3 ДЗМ им. проф. Г.А. Захарьина ДЗМ.

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

### **Значимость результатов для развития соответствующей отрасли науки**

Результаты исследования представляют научный и практический интерес для специалистов в области фтизиатрии. На основании полученных результатов выявлены группы риска развития активных герпесвирусных инфекций и пневмоцистоза из числа больных туберкулёзом органов дыхания, для которых своевременная диагностика оппортунистических инфекций и включение в схемы лечения противовирусных и противогрибковых препаратов могут способствовать оптимизации сроков и повышению эффективности лечения. Разработанные алгоритмы диагностики ОИ у больных туберкулёзом органов дыхания могут быть



рекомендованы к применению при оказании медицинской помощи больным с остroteкущими распространёнными, тяжёлыми, деструктивными и генерализованными формами туберкулеза, не зависимо от наличия или отсутствия ВИЧ-инфекции. Доказано, что всем больным диссеминированным туберкулёзом лёгких необходимо обследование на герпесвирусные инфекции и пневмоцистоз. Автором выявлены дополнительные факторы (повышенное содержание лейкоцитов периферической крови и гипоальбуминемия), указывающие на высокую вероятность присоединения герпесвирусных инфекций и пневмоцистоза к туберкулёзному процессу. Установлено возможное сочетание нескольких герпесвирусных инфекций и пневмоцистоза у одного и того же пациента, что является прогностически неблагоприятным фактором течения заболевания и обосновывает необходимость проведения комплексного обследования с определением спектра возбудителей герпетических инфекций. Таким образом, применение в практике результатов представленного исследования позволяет осуществить индивидуализированный подход при назначении комплекса диагностических и лечебных мероприятий разным категориям больных туберкулёзом что, несомненно весьма значимо для практической фтизиатрии.

Материалы диссертационного исследования используются в практике Государственного бюджетного учреждения здравоохранения г. Москвы «Туберкулёзная клиническая больница №3 имени профессора Г.А. Захарьина» Департамента здравоохранения города Москвы, учебно-методического процесса кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, а также учтены как часть проводимого эпидемиологического исследования лаборатории эпидемиологии оппортунистических инфекций ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России.

## **Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Результаты диссертационного исследования Шибанова А.М. могут быть внедрены в работу стационарных отделений противотуберкулезных учреждений областного, краевого, республиканского уровня. Внедрение этих результатов в методический и лечебный процесс позволит улучшить тактику наблюдения и лечения больных туберкулезом, что является одним из главных приоритетных направлений современной фтизиатрии. Результаты исследования имеют не только практическое, но и теоретическое значение, так как позволяют лучше понимать патогенетические механизмы развития и течения туберкулеза, причины возникновения его остропрогрессирующих форм и неудач в лечении. Они могут использоваться в процессе преподавания фтизиатрии как на студенческих кафедрах, так и на кафедрах постдипломного образования в лекциях при изучении вопросов противомикробной защиты, патогенеза туберкулеза, методов диагностики и реабилитации больных, а также при изучении смежных дисциплин врачами общей практики, терапевтами, инфекционистами, специалистами по лабораторной диагностике.

### **Личный вклад автора**

Исследование является самостоятельно выполненным. Автором лично проведено клинико-инструментальное обследование пациентов, анализ клинико-лабораторных данных, создание базы данных, а также статистическая обработка, анализ результатов исследования, подготовка материала для публикаций, оформление диссертации и автореферата.

### **Заключение**

Диссертационное исследование Алексея Михайловича Шибанова «Особенности течения туберкулёза в сочетании с герпесвирусными инфекциями и пневмоцистозом», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой, на основании детального анализа



распространенности оппортунистических инфекций среди больных туберкулезом, осуществлено решение актуальной научной и практической задачи в области фтизиатрии - повышение эффективности комплексной диагностики туберкулёза в сочетании с герпесвирусными инфекциями и пневмоцистозом у больных туберкулёзом без ВИЧ-инфекции и с ВИЧ-инфекцией.

Диссертационная работа по своей актуальности, научной новизне, практической значимости, объему клинических исследований, научно-методическому уровню, структуре соответствует требованиям п. 9, 10 Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней», а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.16 – фтизиатрия.

Диссертация и отзыв на нее обсуждены на заседании кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского МЗ России (протокол № 5 от «6» сентября 2019 г).

Заведующая кафедрой фтизиатрии  
ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского  
Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор,  
Почетный работник высшего профессионального образования РФ,  
Заслуженный врач РФ МММ Морозова Татьяна Ивановна

410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112,  
телефон: (8452) 27-33-70,  
E-mail: meduniv@sgmu.ru

Подписи  
**ЗАВЕРЯЮ:**  
Начальник ОК СГМУ

