

снижения заболеваемости туберкулезом, признано во всем мире. При этом особое внимание уделяется характеристике иммунологического статуса больных ВИЧ инфекцией, заболевших туберкулезом. Детальный анализ иммунного статуса лиц с ко-инфекцией ТБ/ВИЧ является актуальным для оптимизации методов раннего выявления туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией. За последние десятилетия во фтизиатрии отмечен прорыв в научных достижениях и создании новых диагностических тестов. Перспективными являются лабораторные тесты, действие которых основано на оценке высвобождения интерферона-гамма (ИФН- γ) мононуклеарными клетками крови в результате их взаимодействия со специфическими белками *M. tuberculosis* (ESAT-6 и CFP-10). Данная проблема выбрана темой диссертационного исследования Кузнецовой Алёны Николаевны, выполнена в Самарской области, в регионе с высокими показателями распространения ВИЧ-инфекции среди населения. Диссертационная работа является актуальным исследованием и соответствует современной стратегии Российской Федерации и ВОЗ, направленной на устойчивое снижение заболеваемости туберкулезом во всем мире.

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

Достоверность научных положений и выводов базируется на достаточных по своему объему данных и количеству материала, современных методах исследования и статистической обработке данных.

Научная методология и дизайн диссертационной работы соответствует ее цели, направленной на совершенствование диагностики туберкулеза у пациентов с поздней стадией ВИЧ-инфекции в регионе с высоким распространением ВИЧ-инфекции. Для достижения этой цели логично сформулированы, методически обоснованы и решены 5 задач, включающие анализ эффективности методики ELISPOT у ВИЧ-инфицированных пациентов, взаимосвязь методики с факторами, влияющими на результаты и

возможность ее применения на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, при выраженном иммунодефиците.

Структура диссертационного исследования и способ изложения полученного материала являются логичными и упорядоченными. Следует отметить значительный объем клинического материала, основанного на изучение данных 396 пациентов в возрасте от 25 до 71 года с диагнозом ВИЧ-инфекции, состоящих на диспансерном учете в ГБУЗ "Самарский областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИД".

Обработка результатов исследования проводилась с применением современных методов математического анализа и специализированного программного обеспечения с применением доверительного интервала, расчета критерия Манни-Уитни, критерия Пирсона, критерия Фишера. Для оценки методики ELISPOT произведена оценка специфичности и чувствительности.

Этические принципы проведения клинических исследований соблюдены.

Таким образом, обоснованность в ходе выполнения диссертационного исследования результатов обеспечивается объемом и достоверностью исходных данных, применением современных статистических методов по обработке материала.

Научная новизна и достоверность исследования

В данном диссертационном исследовании впервые объединены критерии риска по туберкулезу у пациентов уже имеющих значимый критерий «ВИЧ-инфекцию» для стратификации ведения пациентов в условиях СПИД-центра в регионе с высокими показателями распространения ВИЧ. Показаны факторы, влияющие на положительные и отрицательные результаты методики ELISPOT. Доказана диагностическая эффективность методики ELISPOT у пациентов с верифицированным туберкулезом легких с обнаружением микобактерий туберкулеза в мокроте при локальных формах

туберкулеза легких. Впервые определен уровень CD4-T-клеток, который позволяет дифференцировано подходить к выбору иммунологического диагностического теста на этапе раннего выявления туберкулезной инфекции у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Разработан алгоритм обследования пациента с ВИЧ-инфекцией в условиях СПИД-центра, позволяющий с помощью персонализированного подхода повысить эффективность выявления, диагностики и профилактики туберкулезной инфекции.

Новизна и достоверность научных положений и выводов базируется на достаточном по своему объему клиническом материале, современных методах обследования пациентов, скрупулезной статистической обработке данных, основанной на принципах доказательной медицины.

Оценка содержания, оформления и завершенности диссертации

Структура диссертации Кузнецовой Алёны Николаевны традиционна и соответствует современным стандартам. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы с изложением материалов и методов исследования, четырех глав собственных результатов, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. В работе представлен системный подход к изучаемой проблеме, разработанный дизайн позволяет логично решать поставленные задачи.

После введения с четким освещением сути проблемы и постановки задач исследования представлен обзор литературы, состоящий из трех подразделов, которые органично составляют единый информационный блок. В обзоре отражен единый взгляд на существующую проблему своевременной диагностики туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Растет количество регионов, где возрастает роль ВИЧ-инфекции как индикатора заболеваний легких, и прежде всего туберкулеза. Основная направленность работ связана с повышением возможностей диагностики туберкулеза по месту наблюдения пациентов с ВИЧ-инфекцией, в СПИД-центре.

Алёна Николаевна анализирует приводимые данные через призму

собственного видения проблемы, как практического врача фтизиатра, раскрывая сложности диагностики в практической деятельности. Приведенный обзор литературы аргументирует необходимость проведения данной работы и логично связан с материалом собственных исследований.

В главе, посвященной описанию материала и методов исследования, представлен дизайн исследования, соответствующей клинической практике и существующим стандартам диспансерного наблюдения и обследования пациентов с подозрением на туберкулез. Для установления иммунодефицитного состояния определяли абсолютное содержание CD4⁺-Т-лимфоцитов на мкл крови. Использованы как традиционные методы диагностики, так и создан новый подход к их применению с формированием включения в диагностический минимум иммунологических тестов. Дизайн исследования, критерии включения и исключения, а также примененные методы подробно описаны и полностью соответствуют цели и поставленным задачам.

В главах, где представлены результаты проведенных исследований, последовательно решаются поставленные задачи, позволяющие прийти к обоснованным выводам и рекомендациям. При этом главы построены в соответствии с дизайном, приближенным к реальной практике.

В 3-й главе дана характеристика пациентов с ВИЧ-инфекцией и верифицированным туберкулезом. Показана общность факторов риска заболевания как туберкулезом, так и ВИЧ-инфекцией, дополнительно представляется подробный анамнез по состоянию иммунной системы, количеству Т-клеток. В результате четко создается образ пациента для более тщательного наблюдения и создания базы данных с большим включением параметров наблюдения. Уникальность данного раздела заключается в том, что диссертант на реальной практике показывает сложности диагностики при наличии противоречивости данных обследования, показывает информативность T-SPOT.TB в клинических ситуациях при верифицированном туберкулезе, ищет причины этого, чтобы в дальнейшем

перенести эти знания на случаи предполагаемого (установленного) туберкулеза.

В главе 4 дана характеристика пациентов с ВИЧ-инфекцией без активного туберкулеза легких. Проведено изучение информативности результатов T-SPOT.TB в сопоставлении с другими диагностическими методами: пробой с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, методами лабораторной и лучевой диагностики. При положительном результате T-SPOT.TB у пациентов с ВИЧ-инфекцией без патологических изменений на компьютерной томографии автор сформулировал вывод о выявлении латентной туберкулезной инфекции. Проведение такой оценки может в перспективе привести к диагностике латентной туберкулезной инфекции у лиц с ВИЧ-инфекцией.

В главе 5 произведена оценка эффективности иммунологических тестов в диагностике туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции с разделением пациентов на группы с разным статусом иммуносупрессии (группа с уровнем CD4⁺-клеток ≤ 200 кл/мкл и группа CD4⁺-клеток > 200 кл/мкл). Доказана высокая чувствительность иммунологического теста T-SPOT.TB на фоне ВИЧ-инфекции.

В главе 6 составлен алгоритм выявления и диагностики латентной туберкулезной инфекции и активного туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией с применением ELISPOT. Авторами получено Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2021612380 «Программа диагностики туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией с применением T-SPOT.TB» от 17.05.2023.

Обсуждение полученных результатов построено на сравнительном анализе результатов собственных исследований и литературных данных.

По теме диссертации опубликовано 15 работ, включающих 4 статьи в журналах, включенных ВАК в перечень рецензируемых научных изданий, 5 статей в журналах Scopus, свидетельство ФИПС о регистрации базы данных (2021 год), свидетельство регистрации программы ЭВМ (2023 год).

Основные положения исследования доложены на 13 Всероссийских и региональных конференциях и конгрессах.

Автореферат в полном объеме раскрывает основные положения диссертации, оформлен в соответствии с установленными требованиями. Текст диссертации написан хорошим литературным языком, основные ее результаты изложены логично и доказательно, подтверждены клиническими примерами.

Таким образом, диссертационная работа А.Н. Кузнецовой является завершённой, цель её достигнутой. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет.

Значимость полученных автором диссертации результатов для науки и практики

Результаты диссертационного исследования представляют несомненную научную и практическую ценность, заключающуюся в совершенствовании выявления туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов на стадии выраженного иммунодефицита. Изложенные цель и задачи изначально направлены на получение новой, с переосмыслением имеющейся, информации по вопросам выявления туберкулеза в СПИД-центре. Выраженное снижение CD4⁺-клеток может значительно снизить эффективность и удлинить сроки выявления туберкулеза.

У пациентов с ВИЧ-инфекцией при снижении уровня CD4⁺-Т-клеток менее 200 кл/мкл применение Т-SPOT.TB чувствительнее аллергена туберкулезного рекомбинантного. У пациентов с верифицированным диагнозом локальных форм туберкулеза легких Т-SPOT.TB показал большую эффективность по сравнению с бактериоскопией на начальных этапах обследования. Положительные результаты методики ELISPOT позволяют увеличить вероятность постановки диагноза при отсутствии микобактерий в мокроте.

Предложенный автором алгоритм обследования пациента с ВИЧ-

инфекцией в условиях СПИД-центра с помощью персонализированного подхода повышает эффективность выявления, диагностики и профилактики туберкулезной инфекции.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации

Автором на основе собственных наблюдений и анализа современной научной медицинской литературы сформирована тема диссертационной работы, разработана концепция и дизайн исследования. Определены задачи научной работы, в соответствии с поставленной целью.

Автор самостоятельно осуществил сбор и обработку материала, поиск литературных источников. Большинство источников представлены работами ведущих специалистов России и зарубежных авторов за последние 5 лет. Материал, представленный в диссертационной работе, получен, обработан, проанализирован лично автором.

Текст диссертации полностью написан автором.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Разработанные практические рекомендации работы внедрены в практическую деятельность амбулаторных отделений ГБУЗ СО «ТПТД» в виде алгоритмов выявления и диагностики латентной туберкулезной инфекции и активного туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией с применением ELISPOT. Результаты исследования включены в учебную программу практических занятий и лекций студентов 4-6 курсов лечебного, педиатрического и медико-профилактического факультетов, ординаторов на кафедре фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Основные результаты, выводы и практические рекомендации диссертации рекомендуется внедрять в практическую работу в медицинских

учреждениях, оказывающих специализированную медицинскую помощь, а именно пациентам с ВИЧ-инфекцией и/или туберкулезом.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту научных специальностей: 3.1.26. Фтизиатрия, медицинские науки и направлениям исследования: пунктам 1. Общие вопросы фтизиатрии; 3. Дифференцировка и патологическая регуляция иммунитета при туберкулезе и сочетанных с ним заболеваниях 4. Средства и методы диагностики социально - значимых инфекций, предикторы их неблагоприятного течения; а также 3.2.7. Иммунология, медицинские науки и направлениям исследования: пунктам 6. Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных, аллергических и других иммунопатологических процессов; 8. Проектирование и создание оптимальных математических моделей функционирования иммунной системы.

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.

