

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**доктора медицинских наук, профессора, ведущего научного сотрудника специализированного научно-исследовательского отдела эпидемиологии и профилактики СПИД Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Кравченко Алексея Викторовича на диссертационную работу Азовцевой Ольги Владимировны на тему «Коинфекция: ВИЧ-инфекция, туберкулез, хронический гепатит», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.09 – инфекционные болезни, 14.02.02 – эпидемиология**

### **Актуальность темы диссертационного исследования**

Актуальность выбранной темы обусловлена отсутствием стабилизации эпидемического процесса по ВИЧ-инфекции в стране и как следствие ежегодным ростом числа коинфицированных (ВИЧ-инфекция - туберкулез, ВИЧ-инфекция – туберкулез – хронический вирусный гепатит) больных. Развитие коинфекции на фоне иммуносупрессии изменяет клиническую картину каждого из сочетанных заболеваний, тем самым ухудшает прогноз благоприятного исхода. Применяемые в настоящее время методы и средства не позволяют прервать развитие эпидемии ВИЧ-инфекции, что делает данную проблему актуальной и социально значимой. Значительный социальный и экономический ущерб от коинфекции диктует необходимость поиска новых решений и совершенствования существующих профилактических и лечебных мероприятий. Полноценное изучение проблемы коинфекции неразрывно связано с необходимостью оценки клинико-эпидемиологических особенностей течения коморбидных заболеваний. В связи с этим, диссертационное исследование О.В. Азовцевой на тему «Коинфекция: ВИЧ-инфекция, туберкулез, хронический гепатит», является актуальным и своевременным.

**Цель исследования** сформулирована диссертантом четко и конкретно. Автор сосредоточил свои научные изыскания в поиске изучения особенностей эпидемиологии коинфекции, выявления особенностей клинических проявлений, течения и исходов заболевания, необходимых для оптимизации медико-социальной помощи, диагностики и лечения.

**Степень обоснованности материалов диссертации.** Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнения и подтверждается строгой логикой построения исследования, комплексностью использованных методов, адекватным анализом и трактовкой полученных результатов. Степень достоверности полученных результатов проведенных исследований определяется достаточным объемом и репрезентативностью материала, полученных в результате эпидемиологического мониторинга за ВИЧ-инфекцией и коинфекцией (ВИЧ-туберкулез) на различных этапах эпидемии с 1987 по 2018 гг. Для клинического анализа течения и исхода коинфекции в период 2001-2018 гг. под наблюдением находилось 1677 ВИЧ-инфицированных больных.

Обобщения в ходе изложения результатов собственных исследований логичны и обоснованы, выводы диссертации отвечают на вопросы, поставленные исследователем. Положения, выносимые на защиту, основаны на анализе полученных результатов и соответствуют цели и задачам исследования. Практические рекомендации закономерно вытекают из результатов проведенного исследования.

**Научная новизна** исследования не вызывает сомнений. В ходе исследования автором был проведен эпидемиологический анализ ВИЧ-инфекции и коинфекции (ВИЧ-туберкулез) на территориях СЗФО, который позволил выявить стадийность и неоднородность эпидемий.

В представленной работе автором выявлены основные клинические



формы коинфекции, а также медико-социальные факторы, влияющие на развитие, течение и исход заболевания. Установлены особенности развития и структура коморбидных состояний у больных с коинфекцией, определены основные последствия и исходы коинфекции при различных их сочетаниях.

Выявлены новые факты поражения головного мозга у больных с коморбидными состояниями, способствующие развитию и прогрессированию данной инфекционной патологии.

Обоснованы оптимальные пути медико-социальной помощи ВИЧ-инфицированным больным с коморбидными состояниями с учетом особенностей их течения и предложены системные подходы к профилактике и лечению.

**Научно-практическая ценность диссертации** заключается в том, что были выявлены основные характеристики развития эпидемии ВИЧ-инфекции и коинфекции (ВИЧ-туберкулез), сформулирована новая концепция эволюции пандемии ВИЧ-инфекции, развитие стадий коморбидных состояний, включающих сопутствующие и вторичные инфекции.

Изучены медико-социальные факторы, влияющие на развитие, течение и исход коинфекции, включая роль ранней диагностики заболеваний, назначения и адекватный подбор лекарственных средств, индивидуальных особенностей пациентов, определяющих приверженность или не приверженность к АРВТ и лечению коинфекции, социальной среды жизни больных.

На основании анализа характера развития эпидемии ВИЧ-инфекции представлен анализ основных причин смерти, обусловленных развитием оппортунистических инфекций и вторичных заболеваний, с учетом длительности течения болезни, уровня иммуносупрессии, приема АРВТ и приверженности к диспансерному наблюдению.

Определена тактика организации медико-социальной помощи, профилактики и лечения данной категории больных.

**Общая характеристика и содержания диссертации.** Диссертация изложена на 197 страницах, включает введение, обзор данных научной литературы, материалы по общей характеристике наблюдений и методик исследования, сведения о результатах проведения собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Работа иллюстрирована 96 рисунками и 40 таблицами.

**Характеристика содержания диссертации.** Во введении сформулированы актуальность темы диссертации, ее цель и задачи. Четко сформулированные диссертантом задачи полностью отражают суть исследования. Так же представлены данные о научной новизне и практической значимости работы, и сформулированы положения, выносимые на защиту. Их содержание соответствует задачам исследования. Из материалов, представленных во введении диссертации, очевидно, что работа прошла надлежащую апробацию.

В **первой главе** (обзоре литературы), представлены этапы формирования пандемии ВИЧ-инфекции и механизмы распространения ВИЧ-инфекции в группах риска и переход ВИЧ в общую популяцию населения. Представлены этапы формирования коморбидных и вторичных заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией.

Во **второй главе** «Материалы и методы» представлена общая характеристика пациентов, указаны клинические базы, на которых проводились исследования, подробно описаны методы, использованные в работе.

В **третьей главе** проведена оценка проявлений эпидемического процесса ВИЧ-инфекции на территориях СЗФО по основным показателям.



Отмечена этапность эпидемического процесса. Представлено, что к неблагоприятным факторам развития эпидемии относятся возрастающая роль поздно выявленных пациентов, в том числе на стадии СПИДа, и высокая летальность. Несмотря на то, что на территориях СЗФО большое количество больных ВИЧ-инфекцией нуждается в АРВТ, охват лечением недостаточный, поэтому на текущий период времени АРВТ не сдерживает прогрессирование заболевания в популяции больных ВИЧ-инфекцией и не имеет существенного противоэпидемического значения.

В четвертой главе представлены характеристики «поздних» стадий ВИЧ-инфекции (стадии 4Б, 4В и 5) и коморбидных заболеваний. Отмечено, что развитие эпидемии ВИЧ-инфекции приводит к увеличению числа пациентов с выраженными клиническими проявлениями вторичных и коморбидных заболеваний, в результате чего возрастает количество госпитализаций и летальных исходов. Автором акцентировано внимание, что среди госпитализированных больных ВИЧ-инфекцией зарегистрирована существенная доля поздно выявленных пациентов (14,7%), что свидетельствует о большом количестве необследованных лиц, особенно относящихся к группам риска. Соответственно, среди этой категории больных ВИЧ-инфекцией имел место крайне низкий охват АРВТ (только лишь 11,2% пациентов получали АРВТ до поступления в стационар) и позднее назначение терапии, в результате чего отмечали быстрое прогрессирование заболевания до стадии СПИДа и летальный исход.

В данной главе приведены наиболее частые причины летальных исходов, указано, что при выделении основной причины смерти возникали трудности в связи с тем, что у 69,2% больных имелось сразу несколько вторичных заболеваний, которые протекали на фоне тяжелой сопутствующей патологии. По клиническим и морфологическим данным у умерших больных преобладали тяжелая патология дыхательной системы и поражения головного мозга, которые были обусловлены бактериальными, вирусными,

грибковыми и простейшими патогенами.

**В пятой главе** представлен клинико-эпидемиологический анализ коинфекции (ВИЧ-туберкулез) в СЗФО. Отмечено, что на показатели заболеваемости и распространенности коинфекции существенное влияние оказывает эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в стране. Выявлено, что клинические формы и проявления туберкулеза у коинфицированных больных зависят от выраженности снижения количества CD4+лимфоцитов. У пациентов с глубокой иммуносупрессией имел место повышенный риск развития генерализованных форм туберкулеза (65,7%). Генерализованные формы туберкулеза чаще протекали с поражением лимфатических узлов (75%), мочеполовой системы (29,7%), головного мозга и его оболочек (23,5%), селезенки (14,1%), кишечника (12,5%), печени (9,4%). Автором исследования показано, что присоединение АРВТ к противотуберкулезной терапии существенно снижает летальность в группе больных генерализованного туберкулеза.

**В шестой главе** представлена структура поражений головного мозга по данным радиологических и клинических наблюдений. Выявлены факторы, способствующие развитию поражений головного мозга и определена их роль в прогрессировании заболевания.

**В седьмой главе** проведен анализ доминирующих причин неблагоприятных исходов, которые были сопоставлены с адекватностью диагностики, диспансеризации и лечения ВИЧ-инфицированных больных.

Также представлен анализ результатов многолетней АРВТ пациентов с ВИЧ-инфекцией на основании эпидемиологических, клинических показателей в СЗФО. Показано, что на фоне проводимой АРВТ (2006-2018 гг.) показатели заболеваемости и пораженности увеличились, за указанный период возросло в шесть раз количество лиц, живущих с ВИЧ на стадии



вторичных заболеваний. На основе представленных данных предложены пути оптимизации медицинской помощи коинфицированным больным.

**В заключении** обсуждены полученные результаты, проведены краткие итоги проведенного исследования. Объем проанализированных материалов позволяет признать результаты исследования не только достоверными, но и показательными по анализу и аргументации основных положений и результатов исследования.

**Выводы**, сформулированные в диссертации, имеют высокую степень обоснованности, логично вытекают из ее содержания, полностью соответствуют поставленным задачам.

Практические рекомендации структурированы, содержат предложения по оптимизации и повышению качества оказания медицинской помощи ВИЧ-инфицированными больными в Российской Федерации.

По результатам исследования опубликованы: учебное пособие для врачей и специалистов «Коморбидные состояния при ВИЧ-инфекции. Часть II. Вторичные и сопутствующие инфекции, 2019»; монография для врачей и специалистов «ВИЧ-инфекция и коморбидные состояния, 2020»; монография для врачей и специалистов «Персонализированная ВИЧ-медицина, 2020»; 3-й аналитический обзор «ВИЧ-инфекция и коморбидные состояния в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации в 2016, 2017, 2018 годах».

**Список литературы** состоит из 260 источников (167 отечественных и 93 иностранных) и представлен полноценным набором публикаций по теме диссертации.

Диссертация и автореферат изложены научным, но в тоже время понятным языком. Диссертация О.В. Азовцевой представляет собой научно-квалификационную работу, содержит новые научные положения, результаты

и решения, имеющие большую теоретическую и практическую значимость. Её основные результаты опубликованы в 58 научных работ, из них 35 - в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России. Основные положения диссертационной работы были представлены автором на различных научных мероприятиях, в том числе всероссийского и международного уровня.

Содержание диссертации полностью соответствует научным специальностям: 14.01.09 – инфекционные болезни, 14.02.02 эпидемиология.

Содержание автореферата полностью отражает содержание диссертационной работы.

#### **Замечания и вопросы к работе:**

1. На страницах 79, 83 и 88 автор приводит такие понятия, как «тяжелые» и «продвинутые» стадии ВИЧ-инфекции. Какие стадии ВИЧ-инфекции, согласно отечественной классификации, Вы относите к предложенным Вами стадиям болезни.

2. Поскольку сочетанная инфекция (ВИЧ-инфекция и туберкулез) в настоящее время являются основной причиной летальных исходов, когда, по Вашему мнению, данной категории пациентов следует начинать АРВТ.

#### **Заключение**

Диссертационное исследование Ольги Владимировны Азовцевой на тему: «Коинфекция: ВИЧ-инфекция, туберкулез, хронический вирусный гепатит» - законченная научно-квалификационная работа, имеющая важное значение для инфекционных болезней и эпидемиологии, в которой изучены особенности эпидемиологии коинфекции, выявлены формы клинических проявлений, течения и исходов заболевания для оптимизации медико-социальной помощи, диагностики и лечения больных.

По своей актуальности, научно-практической значимости, объёму



выполненных исследований, их научной новизне соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 года № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор Азовцева Ольга Владимировна заслуживает присуждения степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.09 – инфекционные болезни, 14.02.02 - эпидемиология.

### Официальный оппонент

доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник специализированного научно-исследовательского отдела эпидемиологии и профилактики СПИД Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека



**Кравченко Алексей Викторович**

Почтовый адрес: 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, дом 3а, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Москва) (ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора), специализированный научно-исследовательский отдел эпидемиологии и профилактики СПИД. Телефон: 8 (495) 365-30-09  
Адрес электронной почты: alexey-kravtchenko@yandex.ru



Подпись доктора медицинских наук профессора А.В. Кравченко заверяю:

Подпись *д. м. н., проф.*  
*Кравченко А. В.* заверяю  
Ученый секретарь  
ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора

*Гусева Т. С.*

«15» июня 2021 г.