

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

о диссертации Азовцевой Ольги Владимировны на тему «Коинфекция: ВИЧ-инфекция, туберкулез, хронический вирусный гепатит», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.09 – инфекционные болезни, 14.02.02 – эпидемиология

Актуальность избранной темы. Диссертационное исследование О.В. Азовцевой, представленное к защите, посвящено актуальной проблеме современной медицины – изучению особенностей эпидемиологии сочетанных социально значимых инфекций (ВИЧ-инфекции, туберкулеза и хронических вирусных гепатитов), выявлению клинических форм проявлений и исходов заболевания для оптимизации медико-социальной помощи, диагностики и лечения больных.

В настоящее время эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации оценивается как стабильно ухудшающаяся из-за продолжающегося распространения эпидемии. На фоне ежегодного увеличения числа лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, происходит рост числа коинфицированных больных (ВИЧ–туберкулез), так как ВИЧ-инфекция является одним из мощных факторов активации латентного туберкулеза и перехода его в активную форму.

Особенностью ситуации по сочетанной инфекции (ВИЧ–туберкулез) в Российской Федерации является высокая частота регистрации данной патологии в популяции наркозависимых больных. В результате серьезной проблемой является сочетание ВИЧ-инфекции, туберкулеза и хронических вирусных гепатитов, которое наносит ущерб и здоровью населения и экономике страны.

Сочетанные социально значимые инфекции – новая и мало изученная проблема в мировой и отечественной эпидемиологии и инфектологии. Это связано с рядом обстоятельств, в том числе с отсутствием в программах по регистрации, учету и лечению сочетанных заболеваний, особенностью этой

социальной группы пациентов, тяжестью течения коморбидной патологии на фоне выраженной иммуносупрессии, высокой летальностью в данной группе пациентов. Сочетание заболеваний имеет особое значение в клиническом аспекте в связи с тем, что большинство медикаментозных препаратов имеет токсическое воздействие, что является серьёзной проблемой в лечении коинфицированных больных.

В связи с изложенным, рецензируемая работа является весьма своевременной и актуальной.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Достоверность и новизна результатов исследования. Работа выполнена на большом фактическом материале с использованием клинического, эпидемиологического, лабораторного, инструментального, морфологического и статистического методов исследования. Поставленные автором цель, задачи и использованные для их реализации современные методы исследования, разработка алгоритма проведения исследования, статистическая обработка достаточно большого количества данных с помощью современных методов и компьютерных программ позволяют сделать заключение о том, что основные положения диссертации научно обоснованы, а достоверность результатов диссертационной работы не вызывает сомнения.

В работе в результате эпидемиологического мониторинга за ВИЧ-инфекцией (1987–2018 гг.) и коинфекцией (2009–2018 гг.) получены достоверные данные о динамике и особенностях заболеваемости на территориях субъектов Северо-Западного федерального округа. В результате клинического анализа течения и исходов заболевания (2001–2018 гг., n=1677) выявлены клинические формы и проявления коинфекции, медико-социальные факторы, влияющие на развитие, течение и исход заболевания, а также определены оптимальные пути медико-социальной помощи ВИЧ-инфицированным больным с коморбидными состояниями.

Обобщения в ходе изложения результатов собственных исследований

логичны и обоснованы, выводы диссертации отвечают задачам, поставленным 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 выполненной работы. Диссертация Азовцевой Ольги Владимировны вносит определенный вклад в круг вопросов, касающихся фундаментальных аспектов изучения проблемы ВИЧ-инфекции и коинфекции. Проведенный анализ течения и последствий ВИЧ-инфекции, вирусного гепатита С и туберкулеза позволил выявить стадийность развития эпидемий и их неоднородность. Эпидемиологический анализ был соподчинен клиническим исследованиям и свидетельствовал о неблагоприятной динамике этих заболеваний в сочетанной форме коинфекции.

В ходе работы выявлены клинические формы и проявления коинфекции, а также медико-социальные факторы, влияющие на развитие, течение и исход заболевания, определены особенности развития и структура коморбидных состояний у больных с коинфекцией, установлены наиболее часто встречающиеся формы заболеваний.

Установлены ведущие причины летальных исходов у ВИЧ-инфицированных больных, которые развились до системного проведения антиретровирусной терапии, во время ее применения, с учетом состояния иммунной системы и сочетанных коморбидных состояний у больных.

Представлены новые факты поражения головного мозга у больных с коморбидными состояниями, способствующие развитию и прогрессированию данной инфекционной патологии. Выявлено, что патология центральной нервной системы проявляется на разных стадиях болезни и особенно в тяжелых случаях иммуносупрессии.

Определены оптимальные пути медико-социальной помощи ВИЧ-инфицированным больным с коморбидными состояниями, учитывая

индивидуальные и системные подходы к профилактике и лечению.

Разработаны новые способы исследования состояния детоксикационной и белоксинтезирующей функции печени, которые легли в основу идентификации тяжести состояния у пациентов с коинфекцией.

Ценность для науки и практики. Работа носит научно прикладной характер, направлена на выявление наиболее значимых факторов распространения коинфекции, выявление клинических форм проявлений, течения и исходов заболевания для оптимизации медико-социальной помощи, диагностики и лечения больных.

В работе выявлены основные характеристики развития эпидемии ВИЧ-инфекции и коинфекции.

Сформулирована новая концепция эволюции пандемии ВИЧ-инфекции – развитие стадии коморбидных состояний. Изучены медико-социальные факторы, влияющие на развитие, течение и исход коинфекции. Представлен анализ основных причин смерти, связанных с развитием оппортунистических инфекций и вторичных заболеваний. Определена тактика организации медико-социальной помощи, профилактики и лечения данной категории больных.

Полученные данные могут быть использованы врачами-эпидемиологами, инфекционистами, фтизиатрами, неврологами, патологоанатомами, а также руководителями лечебных учреждений, работающих с ВИЧ-инфицированными больными, для оптимизации и повышения качества оказания медицинской помощи.

По результатам диссертационного исследования опубликованы: учебное пособие для врачей и специалистов «Коморбидные состояния при ВИЧ-инфекции. 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), три аналитических обзора «ВИЧ-инфекция и коморбидные состояния в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации»

(2016, 2017, 2018), основанных на эпидемиологическом и клиническом анализе большой территории страны.

Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом.

Диссертационная работа О.В. Азовцевой является завершенным исследованием, выполненным на высоком научном и методическом уровне. Содержание данной научной работы в полной мере соответствует поставленным цели и задачам, научным положениям, вынесенным на защиту.

Структура и содержание диссертации.

Диссертационная работа изложена на 197 страницах машинописного текста, структурирована в традиционном стиле, состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием использованных материалов и методов исследования, 5 глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 167 отечественных и 93 зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована 40 таблицами и 96 рисунками.

Во **введении** обосновывается актуальность темы исследования, формулируются цель и задачи исследования, раскрываются научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, освещаются основные положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы полно отражает аналитику отечественной и зарубежной литературы, относящейся к выбранной теме, обосновывает предмет исследования и необходимость проведения данной научной работы, а также дает представление о достаточной информированности автора о современном состоянии проблемы.

В главе **Материалы и методы** представлены направления, материалы и объем исследований, дается характеристика групп обследованных больных, приводится описание основных методов исследования. Объекты наблюдения и материалы исследования обобщены и представлены в таблицах. Объем материалов соответствует решенным автором задачам.

В третьей главе проведена оценка проявлений эпидемического процесса ВИЧ-инфекции на Северо-Западе России по основным эпидемиологическим критериям. Показано, что с развитием эпидемии в регионе наблюдается изменения качественного характера эпидемического процесса. Отмечено, что с первых лет эпидемии ВИЧ-инфекции за счет инъекционного пути присоединялся вирусный гепатит С, который по мере развития иммуносупрессии дополнился туберкулезом. С 2013 г. наблюдалось изменение доминирующего пути передачи ВИЧ (половой путь передачи стал превалировать над парентеральным путем), что способствовало вовлечению в эпидемический и инфекционный процессы женщин и снижению сочетания у больных ВИЧ-инфекции и гепатита С.

В четвертой главе проведен анализ причин развития тяжелых и коморбидных форм ВИЧ-инфекции. Показано, что в регионе наблюдалось увеличение числа ВИЧ-инфицированных больных, нуждающихся в специализированной стационарной помощи. Происходило это вследствие: недостаточно высокой доли пациентов, состоящих на диспансерном учете с выявленной ВИЧ-инфекцией (68,1 %); высокой доли поздно выявленных пациентов (14,7 %); крайне низкого охвата ВИЧ-больных антиретровирусной терапией (11,2 %), позднего её начала и низкой приверженности терапии. Показано, что на фоне прогрессирования ВИЧ-инфекции и развития коморбидных состояний росла летальность ВИЧ-инфицированных больных в стационаре.

Описана структура и морфологическая картина тяжелых и коморбидных форм ВИЧ-инфекции. Показано, что у умерших больных преобладали тяжелая патология дыхательной системы (86,5 %) и поражения головного мозга (77,02 %), которые были обусловлены различными бактериальными, вирусными, грибковыми и простейшими патогенами.

В работе представлены факторы, приводившие к формированию тяжелых и коморбидных форм заболевания.

В **пятой главе** проведен эпидемиологический анализ коинфекции в Северо-Западном федеральном округе. Показано, что на показатели заболеваемости и распространенности коинфекции существенное влияние оказывала социально-эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции. Установлено, что среди коинфицированных больных с высокой частотой встречались: потребители наркотических веществ (61,3 %), алкоголя (70,8%), а также лица, имевшие опыт нахождения в учреждениях исполнения наказаний (45,9 %). Клинический анализ случаев коинфекции показал, что клинические формы и проявления туберкулеза зависели от уровня CD4⁺-лимфоцитов. У пациентов с выраженной иммунодепрессией имелся повышенный риск развития внелегочных форм туберкулеза (65,7 % против 47,9 %). Важное значение во все годы имел социальный компонент и вовлечение в пандемию наркопотребителей, людей без определенных занятий, заключенных и освобожденных из-под стражи. Это сказалось и на истории лечения большинства пациентов с прерыванием терапии и гибелью в молодом возрасте.

В **шестой главе** представлен анализ структуры поражений головного мозга при ВИЧ-инфекции. Показано, что поражения головного мозга могли быть обусловлены различными причинами: связанные с развитием оппортунистических инфекций и вторичных заболеваний (54,4 %), с поражающим действием вируса иммунодефицита человека (24,9 %), с неспецифическим изменением мелких сосудов (13,2 %). Представлены факторы, способствующие развитию и прогрессированию поражений головного мозга.

В **седьмой главе** рассмотрен показатель летальности как индикатор успешности оказания медицинской помощи ВИЧ-инфицированным больным. Показано, что среди умерших больных доминировала группа 30-39 лет (от 49,5 до 70,1 % в разные годы), в процессе развития эпидемии изменялись причины смерти в сторону увеличения доли туберкулеза и наблюдался ежегодный рост доли онкологических заболеваний. Каждый третий пациент,

среди умерших больных, погибал в течение первого года наблюдения, что указывало на позднюю диагностику заболевания в стационарах разного профиля.

В данной главе представлена оценка клинической эффективности антиретровирусной терапии на популяционном уровне с момента ее активного применения в Российской Федерации, а также результаты анкетирования врачей-инфекционистов с указанием трудностей, возникающих при ведении пациентов на антиретровирусной терапии. По совокупности полученных данных предложены пути оптимизации медико-социальной помощи ВИЧ-инфицированным больным, учитывая индивидуальные и системные подходы к профилактике и лечению.

Диссертационная работа завершается **Заключением**, выводами и практическими рекомендациями. Выводы и практические рекомендации конкретны и полностью соответствуют цели и задачам проведенного исследования.

Содержание диссертации соответствует указанным научным специальностям, на которые претендует соискатель. Содержание опубликованных работ полностью соответствует основным положениям диссертации. Диссертационное исследование изложено хорошим литературным языком.

Оценка соответствия содержания автореферата основным положениям диссертации. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации и адекватно отражает представление о работе в целом.

Замечания и вопросы по работе

По изложению материала диссертации и автореферата автору сделаны отдельные редакционные замечания, не влияющие на общую положительную оценку работы.

В порядке дискуссии хотелось бы задать следующие вопросы:

1. Имеются ли отличия в проявлениях эпидемического процесса ВИЧ-

инфекции в Северо-Западном федеральном округе и Российской Федерации на современном этапе? Если «да», то какие?

2. В работе диссертант выделяет стадию эпидемии ВИЧ-инфекции коморбидных и тяжелых форм. Как соотносится эта стадия с классификацией стадий эпидемии ВИЧ-инфекции, предложенной Всемирной организацией здравоохранения?

3. На основании чего развитие стадии коморбидных состояний, включая сопутствующие и вторичные инфекции, автор называет «новой концепцией эволюции пандемии ВИЧ-инфекции»?

Заключение

Диссертация Азовцевой Ольги Владимировны «Коинфекция: ВИЧ-инфекция, туберкулез, хронический вирусный гепатит», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук и выполненная под руководством научных консультантов: заслуженного деятеля науки Российской Федерации, академика Российской академии наук, доктора медицинских наук профессора Николая Алексеевича Беякова и доктора медицинских наук Александра Михайловича Пантелеева, является научно-квалификационной работой, имеющей важное научное и практическое значение в решении важнейшей научной проблемы – изучение особенностей эпидемиологии коинфекции, клинических форм, проявлений и исходов заболевания для оптимизации медико-социальной помощи, диагностики и лечения больных, которая имеет существенное значение для инфекционных болезней и эпидемиологической науки.

По своей актуальности, новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов исследований диссертационная работа Азовцевой О.В. соответствует критериям, установленным п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени

доктора медицинских наук, а сам автор достоин присуждения искомой ученой степени.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук доцент
заместитель начальника научно-исследовательского центра
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия
имени С.М. Кирова» МО РФ

Болехан Василий Николаевич

« 27 » 08 2021 г.

Подпись доктора медицинских наук доцента В.Н. Болехана заверяю.

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
Адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6
тел. 8 (812) 292-32-06; e-mail: admin@vmeda.ru

ПОДЛИННОСТЬ ПОДПИСИ

ЗАВЕРЯЮ

Заместитель начальника отдела кадров
Военно-медицинской академии

майор

П. Миличенко

