

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Академика Российской академии наук, доктора медицинских наук профессора Лобзина Юрия Владимировича на диссертацию Азовцевой Ольги Владимировны: «Коинфекция: ВИЧ-инфекция, туберкулез, хронический вирусный гепатит», представленную к защите в диссертационный совет Д208.090.02 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский Университет имени академика И.П. Павлова» Министерства образования Российской Федерации на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.09 – инфекционные болезни, 14.02.02 – эпидемиология

Актуальность темы диссертации. Работа выполнена по одной из самых актуальных проблем инфекционных болезней и эпидемиологии и направлена на стабилизацию эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в России. К сожалению, в нашей стране наблюдается ежегодный рост числа коинфицированных больных (ВИЧ-инфекция – туберкулез; ВИЧ-инфекция – туберкулез – хронический вирусный гепатит). При коинфекции фактор иммунопрессии существенно влияет на клиническую картину каждого из этих заболеваний и значимо ухудшает прогноз. До настоящего времени не удастся полностью прервать развитие эпидемии, а значительный социальный и экономический ущерб от коинфекции требует поиска новых подходов к совершенствованию профилактических и лечебных мероприятий.

В этой связи, принципиально важное значение имеет изучение клинико-эпидемиологических особенностей течения данных коморбидных заболеваний. Целью исследования как раз и явилось изучение особенностей эпидемиологии коинфекции, выявление форм клинических проявлений, течения и исходов заболевания в интересах оптимизации медико-социальной помощи, диагностики и лечения больных. Поэтому тема диссертационного исследования О.В. Азовцевой на тему «Коинфекция: ВИЧ-инфекция, туберкулез, хронический гепатит», является высоко актуальной.

Научная новизна исследования и полученных результатов не вызывает

сомнений. Автором получены новые данные по эпидемиологии ВИЧ-инфекции и коинфекции (ВИЧ-туберкулез) на территории Северо-Западного федерального округа. Выявлены особенности клинического течения коинфекции, а также целый ряд медико-социальных факторов, влияющих на развитие, течение и исход заболевания. Установлены структура коморбидных состояний у больных с коинфекцией, наиболее часто встречающиеся формы заболеваний, проанализированы последствия и исходы коинфекции в различных сочетаниях.

Выявлены новые факты, свидетельствующие о тяжелом поражении головного мозга у больных с коморбидными состояниями, которые способствуют развитию и прогрессированию инфекционной патологии.

Предложены и обоснованы оптимальные пути медико-социальной помощи ВИЧ-инфицированным больным с коморбидными состояниями с учетом индивидуальных и системных подходов к профилактике и лечению.

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

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций. Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнений. Обращает на себя внимание строгая логика построения исследования, комплексность использованных методов, адекватный анализ и объективная трактовка полученных результатов. Степень достоверности полученных результатов определяется достаточным объемом и репрезентативностью материалов, полученных в результате эпидемиологического мониторинга за ВИЧ-инфекцией на различных этапах эпидемии с 1987 по 2018 гг. Для осуществления анализа клинического течения и исходов коинфекции в период 2001-2018 гг. наблюдались 1677 ВИЧ-инфицированных больных. Из них 764 больных получали стационарную, а 913 – амбулаторную помощь. Исследование было проведено, как когортное проспективное с

предварительным расчетом по мощности, что отвечает требованиям доказательной медицины. Этапы работы и методы исследования подробно описаны.

Таким образом, представленные научные положения, окончательные выводы и практические рекомендации могут быть признаны вполне обоснованными.

Выводы и положения, выносимые на защиту, соответствуют поставленным задачам и основаны на представленном в работе материале. Рекомендации, сформулированные в диссертации, детально структурированы, носят конкретный и адресный характер, нацелены на поиск путей по противодействию распространения ВИЧ-инфекции, и коинфекции соответственно, имеют большую ценность для науки и практики.

Научно-практическая ценность диссертации заключается в том, что были выявлены основные характеристики развития эпидемии ВИЧ-инфекции и коинфекции (ВИЧ-туберкулез), сформулирована оригинальная концепция эволюции пандемии с учетом коморбидных состояний, включая 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, связанных с 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 структура работы. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы о материалах и методах исследования, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, включающего 260 литературных источников: из них 167 отечественных и 93 иностранных авторов. Материалы диссертации изложены на 197 страницах машинописного текста, содержат 40 таблиц, 96 рисунков. Работа написана и оформлена в соответствии с требованиями ГОСТ.

Во **«Введении»** автор убедительно показывает актуальность изучаемой темы, формирует цель и задачи исследования, обосновывает научную новизну и практическую значимость. Название работы соответствует поставленной цели исследования. Цель и задачи исследования сформулированы четко, отражают новизну и актуальность. Из материалов, представленных во введении диссертации, очевидно, что работа прошла надлежащую апробацию.

В **первой главе** (обзоре литературы), приведены сведения об этапах формирования эпидемии ВИЧ-инфекции в мире и в Российской Федерации, указаны особенности развития коморбидных форм ВИЧ-инфекции. Подробно представлена взаимосвязь между уровнем иммуносупрессии и тяжестью органных и системных проявлений ВИЧ-инфекции. Источники литературы, изученные автором, отражают хронологию и сведения недавних исследований. Диссертант в необходимой степени привел работы как отечественных, так и иностранных исследователей по вопросам ВИЧ-инфекции и коинфекции.

Во **второй главе** «Материалы и методы» представлена общая характеристика пациентов, указаны базы, на которых проводились исследования, подробно описаны методы, использованные в работе: эпидемиологические, клинико-лабораторные, инструментальные, морфологические и статистические.

В **третьей главе** проведена оценка проявлений эпидемического процесса ВИЧ-инфекции на Северо-Западе России по основным критериям оценки (с момента регистрации первого случая в 1987 г. до 2018 г.

включительно). Отмечена неоднородность эпидемического процесса ВИЧ-инфекции и его волнообразное развитие. Показаны основные факторы, влияющие на изменение характера и тенденций развития эпидемии ВИЧ-инфекции в различные периоды. Оценен характер течения эпидемии по результатам развития у больных стадии СПИДа и летальных исходов, как показателя адекватности проведения организационных, диагностических и лечебных мероприятий.

В четвертой главе дан анализ проявлений тяжелых и коморбидных форм ВИЧ-инфекции. Отмечено, что развитие эпидемии ВИЧ-инфекции приводит к увеличению числа тяжелых и коморбидных форм заболевания, на этом фоне увеличивается число госпитализаций, среди которых отмечается утяжеление состояния пациентов и рост летальных исходов. Указано, что среди госпитализированных больных наблюдается высокая доля поздно выявленных случаев (14,7%), что указывает на наличие большого количества недообследованных людей. Установлена прямая зависимость развития летального исхода от своевременного выявления ВИЧ-инфекции, длительности заболевания и приема антиретровирусной терапии (АРВТ).

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. Выявлено, что клинические формы и проявления туберкулеза у коинфицированных больных зависят от состояния иммунной системы. У пациентов с выраженной иммуносупрессией имеется повышенный риск развития генерализованных форм туберкулеза (65,7%). Генерализованные формы туберкулеза чаще протекают с поражением лимфатических узлов (75%), головного мозга и его оболочек (23,5%), мочеполовой системы (29,7%), селезенки (14,1%), кишечника (12,5%), печени (9,4%).

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. Отмечено, что поражения головного мозга при ВИЧ-инфекции нередко характеризуются синхронностью и мультифакторностью, что утяжеляет состояние пациентов и повышает риск летального исхода.

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

Представлен также анализ результатов многолетней АРВТ пациентов с ВИЧ-инфекцией на основании эпидемиологических, клинических показателей в СЗФО. Показатель смертности лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, вырос в несколько раз, в то время как летальность менялась менее значимо. Количество лиц, живущих с ВИЧ в стадии клинических проявлений возросло в шесть раз, достигнув 63,1%. Также приведены результаты анкетирования 74 врачей-инфекционистов с оценкой значения отдельных причин невысокой эффективности АРВТ и трансформации эпидемии в форму тяжелых и коморбидных состояний. По рейтингу причин наиболее часто отмечали низкий охват пациентов АРВТ, позднее выявление ВИЧ-инфекции и позднее начало АРВТ, низкую приверженность к терапии, а также кадровый дефицит в службе, низкую доступность медицинских организаций, недостаточный выбор и качество АРВТ.

В данной главе представлены пути оптимизации медицинской помощи коинфицированным больным, которые должны быть направлены на раннее выявление ВИЧ-инфекции, раннее начало АРВТ, повышение приверженности больных к терапии и диспансерному учету, а также активное применение противовирусной терапии ХГС у коинфицированных больных.

В заключении автор анализирует полученные данные, подводит итог проведенной работе.

Выводы логично вытекают из материалов диссертации, объективно и полноценно отражают основные результаты проведенных исследований,

полностью соответствуют поставленным задачам.

Практические рекомендации, данные автором, структурированы и актуальны, могут быть использованы для принятия управленческих решений (руководителями федерального министерства здравоохранения и региональных министерств, руководителями лечебно-профилактических учреждений, работающих с ВИЧ-инфицированными больными), для оптимизации и повышения качества оказания медицинской помощи.

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».

Также по результатам исследования опубликовано 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.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертационной работы.

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

Замечания и вопросы к работе.

Принципиальных замечаний нет.

Есть вопросы для дискуссии.

1. На стр. 149 диссертант делает вывод, что «в настоящее время АРВТ не оказывает положительного влияния на продолжительность жизни общей популяции ВИЧ-инфицированных больных».

Что автор имеет в виду? Какой смысл вкладывается в эту фразу?

2. Какие общие перспективы и прогноз в отношении коинфекции при ВИЧ с учетом имеющихся достижений в снижении числа больных туберкулезом в стране и новых эффективных схем лечения хронических вирусных гепатитов?

Заключение

Диссертация Азовцевой Ольги Владимировны: «Коинфекция: ВИЧ-инфекция, туберкулез, хронический вирусный гепатит», является завершенным научно-квалификационным исследованием, имеющим большие научное и практическое значение в решении актуальной проблемы инфекционных болезней и эпидемиологии - изучении особенностей эпидемиологии коинфекции, форм ее клинических проявлений, течения, исходов заболевания в целях оптимизации медико-социальной помощи, диагностики и лечения больных.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертация О.В. Азовцевой полностью 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, академик РАН, Заслуженный деятель науки РФ, президент Федерального государственного бюджетного учреждения «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»

Даю согласие на обработку моих персональных данных.



Лобзин Юрий Владимирович

«31» мая 2021 г.

Подпись академика РАН, доктора медицинских наук профессора Ю.В. Лобзина заверяю:



Начальник отдела кадров Чистякова Надежда Валерьевна



Адрес организации:

197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9

Телефон: 8 (812) 234-60-04

Факс: 8 (812) 234-96-91

E-mail: niidi@niidi.ru