

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Вознесенского Сергея Леонидовича «Вторичные заболевания у больных ВИЧ-инфекцией», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни (медицинские науки)

Актуальность темы диссертационной работы

Число людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), увеличивается во всем мире. В Российской Федерации по данным на конец 2021 г. проживали более миллиона граждан с лабораторно подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекции, из которых 70% составляли наиболее работоспособные люди в возрасте 20-45 лет.

Современная антиретровирусная терапия (АРТ), применяемая для лечения ВИЧ-инфекции, значительно снижает летальность и удлиняет продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных лиц. Согласно данным ФНМЦ ПБ СПИД в 2021 г. на диспансерном учете состояло 803 796 больных, то есть 68,6% от числа россиян, живших с диагностированной ВИЧ-инфекцией. Получали антиретровирусную терапию в 2021 г. 660 821 пациентов. Охват лечением в 2021 г. составил 82,2% от числа состоявших на диспансерном наблюдении и 56,4% от числа живших с диагнозом ВИЧ-инфекция. Таким образом более 40% ЛЖВ не получали АРТ и химиопрофилактику вторичных заболеваний, то есть имели возможность прогрессирования болезни.

Течение заболевания без необходимой терапии приводит к развитию иммунодефицита и появлению оппортунистических инфекций, которые становятся причиной госпитализации больных в инфекционный стационар и летальных исходов в случае неэффективности проводимой терапии. При этом разными авторами указывается проблема сочетанных вторичных заболеваний, которые утяжеляют течение болезни, затрудняют диагностику и требуют серьезного анализа межлекарственных взаимодействий.

Многолетние исследования проблемы ВИЧ-инфекции позволили выявить множество факторов, способствующих прогрессированию заболевания. К ним относят позднее установление диагноза (выявление болезни на стадии вторичных проявлений), отсутствие АРТ, отсутствие химиопрофилактики вторичных заболеваний, низкое количество CD4+ лимфоцитов, высокую вирусную нагрузку, наличие оппортунистических и сопутствующих заболеваний. Имеют значение также возраст больного, с

увеличением которого становятся значимыми хронические соматические заболевания, его генетические особенности, употребление психотропных препаратов и злоупотребление алкоголем. При этом затруднительно провести оценку силы влияния этих факторов на исход заболевания. Вместе с тем существует метод многомерного (многофакторного) анализа, разработанный для оценки одновременного влияния более чем одного фактора на результат (исход), он позволяет получить информацию о степени влияния на исход каждой из переменных, а также об эффекте взаимодействия этих переменных между собой.

В настоящее время недостаточно изучена проблема сочетанного течения вторичных заболеваний у ВИЧ-инфицированных больных. Актуальным остается проблема поиска новых методов прогнозирования исхода болезни, особенно у тяжелых пациентов с ВИЧ-инфекцией, что также подчеркивает необходимость изучения данной проблемы.

С учетом вышеперечисленного, диссертационное исследование С.Л. Вознесенского, целью которого явилось снижение летальности у ВИЧ-инфицированных больных путем улучшения лечебно-диагностических мероприятий на основании изучения вторичных заболеваний является актуальным, своевременным и представляет значимый интерес для медицинской науки и практического здравоохранения.

Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна представленной диссертации является очевидной. Автором показано современное состояние структуры оппортунистических инфекций у тяжелых ВИЧ-инфицированных пациентов, госпитализированных в инфекционный стационар. Выявлено 275 различных сочетаний вторичных заболеваний у больных отделения интенсивной терапии. Впервые в РФ проанализированы эпидемиологические, демографические и клинико-лабораторные различия наиболее распространенных сочетаний вторичных заболеваний. Продемонстрирована актуальность бактериальных пневмоний, как ведущей причины госпитализации ВИЧ-инфицированных больных в отделение интенсивной терапии инфекционного стационара. Поднята проблема энцефалитов неясной этиологии, занимающих одно из лидирующих мест в структуре вторичных заболеваний у тяжелых пациентов с ВИЧ, впервые четко определены критерии постановки такого диагноза, продемонстрирована высокая доля (около 30%) имевшей место гипердиагностики.

Впервые в РФ, на достаточном объеме клинического материала (1440 тяжелых ВИЧ-инфицированных больных) проанализированы факторы, влияющие на исход заболевания, последние разделены на корректируемые, не поддающиеся коррекции и не показавшие статистической значимости.

Впервые, на основании метода многомерного анализа и пошаговой логистической регрессии, построена математическая модель, позволяющая оценить вероятность риска летального исхода у пациентов с ВИЧ.

Степень достоверности и обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Обоснованность, достоверность и объективность полученных автором результатов, выводов и практических рекомендаций проведенного исследования основываются на достаточном объеме клинического материала, адекватности выбранных методов исследования и логичности проведенного анализа. Объектом исследования стали ВИЧ-инфицированные пациенты, госпитализированные в ОИТ по причине осложненного течения вторичных и сопутствующих заболеваний, которые были разделены на две группы на основании различных исходов госпитализации: переведенные с улучшением в инфекционное отделение (выписанные на амбулаторное долечивание) и умершие.

Методы исследования, использованные соискателем, адекватны сформулированной цели и задачам исследования. Современные алгоритмы статистической обработки первичных данных, с использованием сертифицированных программ компьютерного анализа, обеспечили достоверность полученных результатов.

Полученные автором результаты, выводы и рекомендации обоснованы с научной точки зрения, статистически значимы, аргументированы, отражают суть проведенной работы, удовлетворяют современным требованиям и соответствуют названию диссертации, цели, сформулированным задачам и научной специальности 3.1.22 – «Инфекционные болезни». Основные результаты исследования доложены и обсуждены на всероссийских и межрегиональных профессиональных конгрессах, конференциях, и совещаниях, а также опубликованы в научных периодических изданиях.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов диссертационного исследования обуславливаются научной новизной работы, и имеют несомненное практическое значение. Автором продемонстрирован

опыт создания отделения интенсивной терапии (ОИТ) для ВИЧ-инфицированных больных. Развертывание подобных отделений на базе инфекционного стационара позволит облегчить работу инфекционных отделений, разгрузить реанимационные отделения и повысить эффективность интенсивной терапии данной категории больных. Соискателем, на основании проведенного исследования, разработаны алгоритмы, позволяющие оптимизировать ведение ВИЧ-инфицированных больных с сочетанной вторичной патологией, бактериальными пневмониями и энцефалитом неясной этиологии. Полученные данные о клинико-лабораторных особенностях вторичных заболеваний у тяжелых ВИЧ-инфицированных пациентов позволят оптимизировать этиотропную и своевременную патогенетическую терапию, назначение которой на ранних этапах способно минимизировать риски развития критических состояний и снизить летальность больных.

Выявление статистически достоверных предикторов неблагоприятного исхода болезни, которые поддаются коррекции, позволяет использовать комплекс как организационных, так и терапевтических мер, позволяющих улучшить прогноз выживаемости ВИЧ-инфицированных больных. Разработанный калькулятор «Расчет риска летального исхода у ВИЧ-инфицированных больных» позволит врачам-инфекционистам принимать обоснованное решение об оказании помощи пациенту в отделении соответствующего профиля с учетом тяжести заболевания.

Исходя из этого, тема диссертационной работы Вознесенского С.Л. является, несомненно, важной, а полученные результаты представляются значимыми для науки и практического здравоохранения.

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа написана по классическому типу, содержит следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, четыре главы собственных исследований, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, рекомендации, список использованной научной литературы, включающий 67 отечественных и 185 зарубежных авторов. Диссертация изложена на 285 страницах машинописного текста, иллюстрирована 50 таблицами, 60 рисунками, включает 2 клинических примера.

Во введении соискателем в полной мере обоснована актуальность проведенного исследования, сформулирована цель работы и задачи, которые позволяют ее достичь, представлены научная новизна, практическая

значимость, методология исследования, положения, выносимые на защиту, и внедрение в практику полученных результатов.

Обзор научной литературы содержит анализ исследований, проведенных по теме диссертации. Представлены сведения о хронике пандемии ВИЧ-инфекции, вторичных заболеваниях, имеющих наибольшую распространенность. Подробно изложены имеющиеся сведения о сочетанных вторичных заболеваниях и поражении центральной нервной системы (ЦНС) у ВИЧ-инфицированных больных. Качество и доскональность освещения материала свидетельствуют о достаточном уровне владения соискателем передовыми знаниями по изучаемой проблематике.

Глава «Материалы и методы исследования» содержит подробную клинико-лабораторную характеристику объекта исследования – ВИЧ-инфицированных больных, проходивших лечение в ОИТ ИКБ № 2 г. Москвы. Согласно дизайну исследования, все больные были разделены на две основные группы по различным исходам госпитализации (выжившие и умершие). Выбранные и описанные методы исследования позволяют достичь цели исследования.

Глава «Исходы госпитализации в ОИТ» включает подробный анализ эпидемиологических и клинико-лабораторных предикторов различных исходов госпитализации. Продемонстрированы статистически значимые различия в группах сравнения: возраст, длительность догоспитального периода, госпитализация больных в ОИТ на ранних сроках стационарного лечения, наличие продвинутой стадии ВИЧ-инфекции.

В главе «Структура вторичных заболеваний у больных ОИТ» представлена частота регистрации оппортунистических инфекций, диагностированных у больных ОИТ. Впервые проанализирована структура сочетанных вторичных заболеваний у ВИЧ-инфицированных больных. Автором поднята проблема энцефалитов неясной этиологии, которые занимали 2-е место в структуре вторичных диагнозов пациентов ОИТ, представлены клинико-лабораторные критерии данной патологии, а также проведен разбор результатов патологоанатомического исследования этой категории больных.

В главе «Многофакторный анализ предикторов исхода заболевания» Вознесенский С.Л. представил результаты разработки математической модели прогнозирования исхода госпитализации у ВИЧ-инфицированных больных. Автором проведен многомерный анализ на основании пошаговой логистической регрессии, позволивший создать калькулятор расчета риска летального исхода, который будет крайне полезен врачам-инфекционистам для принятия решения по объему терапевтической помощи ЛЖВ.

На основании анализа 1440 тяжелых больных ВИЧ-инфекцией, госпитализированных в ОИТ с осложненным течением вторичных заболеваний, автором впервые предложены алгоритмы диагностики сочетанных вторичных заболеваний и энцефалитов неясной этиологии, что также, бесспорно, будет востребовано практическими врачами.

Заключение отражает суть работы и содержит необходимые комментарии. Автор обсуждает все аспекты полученных результатов в свете уже имеющихся литературных данных. Выводы, сформулированные по итогам проведенного исследования, отражают основные положения диссертации и соответствуют поставленным задачам.

Оформление диссертации соответствует нормативным положениям, предъявляемым ВАК РФ к научным работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

По теме диссертации опубликовано 33 печатных работ, из них - 15 в рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендуемых ВАК РФ.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат оформлен в соответствии с имеющимися требованиями, содержит основные этапы проведенного исследования, выводы и рекомендации, разработанные на основании проведенной работы, проиллюстрирован рисунками и таблицами.

Замечания и вопросы по диссертационной работе

Принципиальных замечаний к представленной работе, которые могли бы повлиять на общую положительную оценку диссертационной работы, нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Вознесенского Сергея Леонидовича «Вторичные заболевания у больных ВИЧ-инфекцией», представленная на соискание ученой степени доктора наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни (медицинские науки), является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований сформулированы теоретические положения и практические рекомендации, совокупность которых можно квалифицировать как решение актуальной проблемы: оптимизация алгоритма диагностики и лечения тяжелых ВИЧ-инфицированных больных и прогнозирование исхода заболевания, что имеет важное социально-экономическое, хозяйственное значение и вносит существенный вклад в развитие инфекционных болезней.

Диссертационная работа Вознесенского С.Л. по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, научно-методическому уровню, обоснованности положений и выводов соответствует установленным в п. 9 и п. 10 раздела II «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (с изменениями, внесенными 01.10.2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Согласна на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки России № 662 от 01.07.2015 г.), необходимых для работы диссертационного совета 64.1.010.01.

Официальный оппонент:
профессор кафедры инфекционных болезней
и эпидемиологии
ФГБОУ ВО «Московский государственный
медико-стоматологический
университет имени А.И. Евдокимова»
Минздрава России,
доктор медицинских наук,
доцент

М.М. Гаджикулиева

127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр. 1
8(495) 609-67-00, <http://www.msmsu.ru>

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Подпись д.м.н., профессора М.М. Гаджикулиевой
Ученый секретарь ФГБОУ ВО МГМСУ
им. А.И. Евдокимова Минздрава России
профессор, д.м.н.

Ю.А. Васюк