

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию

Маниной Веры Владимировны «Иммунологические тесты в диагностике туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией с различным уровнем иммуносупрессии», представленной на

соискание ученой

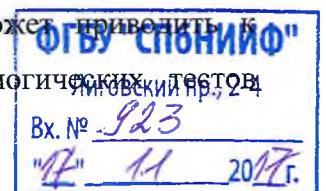
степени кандидата медицинских наук по специальности

14.01.16- фтизиатрия

14.01.09 – инфекционные болезни

Актуальность темы исследования, проведенного Маниной В.В. обусловлена возрастающей распространенностью туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Несмотря на широкое использование современных методов обследования диагностика туберкулёза у таких пациентов по-прежнему представляет трудности. Однако возможности иммунологических тестов при проведении ранней диагностики туберкулеза у лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, в РФ представляются изученными недостаточно хорошо, что в целом, очевидно, и послужило основанием для проведения настоящего исследования. Внедрение современных иммунологических тестов в алгоритм обследования на латентную туберкулезную инфекцию и туберкулёз пациентов с ВИЧ-инфекцией представляется достаточно перспективным.

Научная новизна исследования и практическая значимость результатов представляются в аргументированном изучении информативности современных иммунологических тестов для проведения диагностики туберкулеза легких. Автором установлена высокая диагностическая чувствительность всех тестов и низкая специфичность пробы Манту с 2 ТЕ в диагностике туберкулеза у пациентов без ВИЧ-инфекции. Исследование показало, что низкая диагностическая специфичность пробы Манту с 2ТЕ не позволяет рекомендовать ее для ранней диагностики туберкулезной инфекции, в отличие от иммунологических тестов нового поколения (АТР, QFT, ELISPOTa). Отсутствие зависимости результатов иммунологических тестов *in vitro* (ELISPOTa и QFT) от уровня CD4 – лимфоцитов у пациентов с ВИЧ-инфекцией позволяют их применять для определения активности туберкулезной инфекции даже на фоне выраженной иммуносупрессии. Применение пробы с АТР у пациентов с ВИЧ-инфекцией при уровне CD4 – лимфоцитов менее 349 кл/мкл может приводить к получению ложноотрицательных результатов. Включение иммунологических тестов



нового поколения (АТР, QFT, ELISPOTa) в алгоритм ранней диагностики с дифференцированным подходом в их применении и учетом различного уровня иммуносупрессии на фоне ВИЧ-инфекции позволяет повысить эффективность ранней диагностики туберкулезной инфекции и определить группу высокого риска по развитию активного туберкулеза с целью своевременного назначения превентивного курса терапии.

Диссертация Маниной В.В. имеет общепринятую структуру и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов, положенных в основу проводимых исследований, результатов собственных исследований, изложенных в главах 3 и 4, заключения, выводов и практических рекомендаций.

Обзор литературы отражает знание автором литературы по изучаемым вопросам. В работе освещены вопросы эпидемиологии и проблемы ранней диагностики туберкулеза органов дыхания, в том числе и у пациентов с ВИЧ-инфекцией, отражены возможности современных иммунологических тестов в диагностике туберкулеза. На основании большого объема литературы автор доказала необходимость проведения данного исследования, актуальность которого не вызывает сомнения.

Вторая глава традиционно посвящена материалам и методам исследования, в ней подробно изложен дизайн проведения исследований, дана детальная клиническая характеристика пациентов, описаны все применяемые в исследовании клинические, иммунологические и генетические методы, в том числе методика статистической обработки данных.

Собственные результаты исследования описаны в третьей главе. Первую часть главы автор посвятил собственно оценке информативности различных иммунологических тестов в диагностике туберкулезной инфекции. Был проведен расчет показателей информативности представленных методов, которые показали высокую диагностическую значимость иммунологических тестов нового поколения (пробы с АТР, QFT, ELISPOT) в диагностике туберкулезной инфекции и низкую информативность пробы Манту с 2 ТЕ за счет низкой диагностической специфичности.

Во второй части третьей главы Вера Владимировна применила в практической работе иммунологические тесты у лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, с туберкулезом и без туберкулеза. Автор смогла получить крайне интересные результаты применения данных тестов на достаточном клиническом материале. Оказалось, что у ВИЧ-инфицированных больных с туберкулезом положительные результаты кожных проб (как с АТР так и с туберкулином) наблюдались практически с одинаковой частотой и их диагностическая чувствительность составила лишь 11,9 и 15,3% соответственно, в свою очередь пробирочные тесты (IGRA-тесты) показали гораздо большую и сопоставимую между

собой эффективность у этой группы больных (69,1 и 61,3%). Кроме того, было доказано, что латентную туберкулезную инфекцию в группе у лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией (без ТБ), ELISPOT и QFT позволяют выявить в два раза чаще (26,1% и 21,7%), чем по результатам Пробы Манту и пробы с АТР (6,5% и 13,1% соответственно).

В четвертой главе автор представила разработанный на основании полученных данных алгоритм ранней диагностики туберкулезной инфекции с применением различных иммунологических тестов нового поколения (пробы с АТР, QFT и ELISPOТа), создала математическую модель данного алгоритма и провела дискриминантный анализ его эффективности, которую сравнила с эффективностью стандартного алгоритма диагностики.

В **заключении** автор проводит анализ полученного материала и сопоставляет его с данными литературы, а также доказывает необходимость применения современных иммунологических тестов (пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР), QFT и ELISPOТа), которые позволяют существенно улучшить возможности диагностического алгоритма и повысить его эффективность до 90,85% у пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией и до 98,9% - у пациентов с туберкулезом без ВИЧ-инфекции.

Значимость для науки и практики выводов и рекомендаций, вытекающих из диссертационного исследования, заключается в предложении нового подхода в ранней диагностике туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией в зависимости от уровня иммуносупрессии с использованием современных иммунологических тестов (обоснованное использование IGRA-тестов у пациентов с ВИЧ-инфекцией при уровне СД4 менее 349 кл/мкл).

Полученные практические рекомендации могут быть использованы на любом уровне оказания медицинской помощи.

Достоверность научных результатов, выводов и рекомендаций подтверждается достаточным количеством исследованных пациентов. К достоинствам работы следует отнести использование для оценки эффективности диагностического алгоритма методов статистического моделирования.

Достоверность результатов работы подтверждается достаточным объемом клинических наблюдений, применением комплекса объективных клинико-лабораторных, рентгенологических методов исследования, статистического анализа результатов.

Материалы диссертации изложены в 11 печатных работах, из которых 4 - в рецензируемых журналах, а также доложены на 12 научно-практических конференциях различного уровня. Основные положения и выводы четко сформулированы. Цель научной

работы достигнута, поставленные задачи решены.

Основные положения диссертации внедрены в практику работы ГБУЗ «Городская противотуберкулёзная больница № 2», Санкт – Петербургского ГБУЗ «Городской центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями», отделения терапии туберкулёза легких ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 12», ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 17», ГБУЗ «Областной противотуберкулезный диспансер», а также в учебный процесс кафедры социально значимых инфекций ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова».

Работа изложена на 126 страницах, содержит 16 таблиц и иллюстрирована 19 рисунками, а также показательными клиническими примерами. Список литературы включает 101 отечественный и 140 зарубежных источников. Содержание автореферата соответствует диссертации.

К оформлению и содержанию диссертации принципиальных замечаний нет. Автор владеет материалом в полном объеме. Полученные результаты свидетельствуют о достижении цели работы, основные выводы и практические рекомендации сформулированы ясно и корректно, логично вытекают из материалов исследования и в полном объеме отражают поставленные задачи. К сожалению, на мой взгляд, не нашли должного отражения в выводах полученные автором уникальные данные о низкой информативности кожных тестов (как с туберкулином, так и с антигеном туберкулезным рекомбинантным) у больных ВИЧ-инфекцией в сравнении с IGRA-тестами.

Заключение.

Диссертация Маниной Веры Владимировны «Иммунологические тесты в диагностике туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией с различным уровнем иммуносупрессии», выполненная под научным руководством доктора медицинских наук Старшиновой А.А. и доктора медицинских наук Пантелева А.М., представляет собой научно-квалификационную работу, в которой содержится решение важной научно-практической задачи ранней диагностики туберкулеза с помощью иммунологических методов у лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, имеющей существенное значение для развития фтизиатрии и инфекционных болезней.

Актуальность выполненного исследования, его научная новизна и высокая практическая значимость, высокий методический уровень, позволяют сделать вывод о том, что диссертация Маниной В.В. соответствует критериям, установленным в п. 9 и остальных пунктах II раздела «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г.,

предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор достойна присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.16 «фтизиатрия», 14.01.09 «инфекционные болезни».

Официальный оппонент:

Профессор кафедры инфекционных болезней
с курсами эпидемиологии и фтизиатрии
медицинского института федерального
государственного автономного образовательное
учреждения высшего образования
«Российский университет дружбы народов»,
доктор медицинских наук

В.Н. Зими́на

117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая,
Тел.: +7 (495) 434-53-00, e-mail: zimina_vn@rudn.university

Подпись Зиминой Веры Николаевны заверяю:
Ученый секретарь Ученого совета
Медицинского института ФГАОУВО РУДН
к.фарм.н., доцент

15.11.2017



Т.В. Максимова

