

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Дегтяревой Светланы Юрьевны «Безопасность и эффективность терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у больных ВИЧ-инфекцией», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям:

3.1.26. Фтизиатрия и 3.1.22. Инфекционные болезни.

Актуальность избранной темы

Диссертация Дегтяревой С.Ю. посвящена вопросам безопасности и эффективности терапии туберкулеза у ВИЧ-инфицированных больных. ВИЧ-инфекция и туберкулез сохраняют свою актуальность вследствие того, что туберкулез остается основной причиной смертности при ВИЧ-инфекции

С другой стороны, прогноз заболевания в данной группе пациентов менее благоприятный, чем при отсутствии ВИЧ-инфекции, особенно при наличии множественной лекарственной устойчивости возбудителя. В этой ситуации часто назначают более 5-8 лекарственных препаратов, что приводит в 100% случаев к развитию побочных реакций, по мнению Американских клинических фармакологов. Таким образом, изучение подходов, позволяющих улучшить качество помощи и исходы терапии в данной группе пациентов остаются актуальными.

Одним из важных направлений исследований в этой области является изучение факторов, влияющих на эффективность лечения ВИЧ-инфицированных пациентов с лекарственно устойчивым туберкулезом; в частности, нежелательных реакций на фоне терапии, которые могут быть причиной досрочного прерывания терапии, неэффективного лечения и даже летальных исходов. Поэтому диссертационное исследование Дегтяревой С.Ю. «Безопасность и эффективность терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у больных ВИЧ-инфекцией» имеет несомненную теоретическую и практическую значимость.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Работа выполнена на высоком методическом уровне, с применением современных методов исследования. В основе работы лежит достаточный объем клинических данных (138 пациентов, из них 69 – с коинфекцией ВИЧ и туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, 69 – ВИЧ-негативные пациенты с лекарственно устойчивым туберкулезом; (данные получены по результатам полного курса противотуберкулезной терапии).

Автор сформулировала 4 положения, выносимых на защиту. Все научные положения четко аргументированы, обоснованы, полноценно раскрыты, рекомендации логичны, последовательны, отражают цель и задачи исследования. Тщательный анализ результатов собственных исследований позволил диссертанту научно обосновать, аргументировать и раскрыть положения, выносимые на защиту. Выводы и практические рекомендации логически взаимосвязаны, подкреплены результатами проведенного анализа и соответствуют цели и задачам исследования. Основные результаты исследования опубликованы в рецензируемых ВАК изданиях и апробированы на конференциях.

Таким образом, анализ совокупности проведенных комплексных клинико-лабораторных и инструментальных исследований достаточного объема материала и адекватная статистическая обработка позволяют признать результаты и итоги диссертационной работы полностью обоснованными, достоверными и имеющими научную и практическую ценность.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций

Автор впервые в России оценил весь спектр нежелательных явлений на фоне полного курса терапии туберкулеза с множественной лекарственной

устойчивостью возбудителя в группе пациентов с ВИЧ-инфекцией и показал влияние нежелательных явлений на исходы терапии туберкулеза. Получены новые данные о спектре, частоте и сроках нежелательных явлений на фоне комбинированной противотуберкулезной и антиретровирусной терапии. Показано отсутствие повышенного риска нежелательных явлений при наличии ВИЧ-инфекции и отсутствие взаимосвязи между нежелательными явлениями и неблагоприятными исходами лечения.

В работе продемонстрировано отсутствие повышенной частоты нежелательных явлений при раннем проведении (по отношению к антиретровирусной) противотуберкулезной терапии.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные автором данные углубляют научное представление о нежелательных явлениях при проведении одновременной противотуберкулезной и антиретровирусной терапии у пациентов с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Эти результаты позволили усовершенствовать алгоритм обследования и мониторинга за нежелательными явлениями в данной группе пациентов за счет уточнения сроков и кратности некоторых методов лабораторной и клинической оценки.

Полученные данные позволили рекомендовать раннее назначение АРТ вне зависимости от количества CD4-лимфоцитов.

Результаты научной работы внедрены в учебный процесс кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии Медицинского института Российского университета дружбы народов, используются на сертификационных циклах последипломного образования в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора; а также использовались в подготовке «ВИЧ-инфекция и СПИД. Национальное руководство» под ред. Покровского В.В.

Личный вклад автора заключается в изучении научных публикаций по теме исследования, планировании исследования, отборе пациентов для

исследуемой и контрольной групп, проведении анализа первичной медицинской документации, создании электронной базы данных, выполнении сравнительного анализа, обобщении полученных данных и научном обосновании выводов.

Общая оценка структуры и содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу, изложена на 150 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, четырёх глав собственных результатов работы, заключения, выводов, практических рекомендаций и рассмотрения перспектив дальнейшей разработки темы, списка литературы, приложения, включающего классификацию степени тяжести нежелательных явлений в соответствии с международными рекомендациями. Библиографический список включает 138 источников, в том числе 92 иностранных. Диссертация иллюстрирована 50 рисунками и документирована 30 таблицами, 2 клиническими примерами.

В главе **введение** автор логично и грамотно обосновывает актуальность работы. Цель и поставленные задачи четко сформулированы согласно теме диссертации. Показана научная новизна и практическая значимость работы.

В первой главе диссертационного исследования автор приводит подробный анализ литературных источников, посвященных вероятности развития и особенностям терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у ВИЧ-положительных пациентов. подробно освещены имеющиеся данные о рисках лекарственно устойчивого туберкулеза среди людей, живущих с ВИЧ; исходы терапии туберкулеза; структура, сроки и риски нежелательных явлений по сравнению с ВИЧ-отрицательными пациентами; препараты, наиболее часто ассоциированные с развитием клинических и лабораторных отклонений; а также факторы влиявшие на риски развития нежелательных явлений и их взаимосвязь с неблагоприятными исходами терапии. Оценивая литературный обзор, необходимо отметить, что он основывается на современных научных

источниках, изложен логично и позволяет получить достаточно полную информацию о состоянии вопросов, изучаемых автором.

Во второй главе представлена клиническая характеристика больных, подробно описаны методы исследования. Все пациенты проходили рутинное обследование в рамках алгоритма обследования и мониторинга случая туберкулеза; автором проведена оценка карт стационарного и амбулаторного наблюдения

В третьей главе диссертации автор приводит результаты собственных исследований о спектре, частоте и сроках нежелательных явлений на фоне терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в исследованных группах; препаратах, наиболее часто ассоциировавшихся с теми или иными нежелательными явлениями.

Получены сходные результаты – частота всех нежелательных явлений была высокой, однако не отличалась значимо между группами. Статистически значимые отличия получены в отношении отдельных побочных реакций, таких как анемия, тромбоцитопения, нейтропения (встречались чаще среди ВИЧ-положительных пациентов) и эозинофилия (регистрировалась достоверно чаще в группе сравнения). Сроки регистрации некоторых нежелательных явлений: тошнота, повышение креатинина, повышение уровня мочевой кислоты также значимо отличались между группами. Автор убедительно продемонстрировал, что препараты противотуберкулезной терапии (по сравнению с АРТ) чаще подвергались коррекции вследствие неблагоприятных реакций.

Отдельно проведен анализ серьезных нежелательных явлений. Показано, что препараты, наиболее часто ассоциировавшиеся с тяжелыми нежелательными явлениями (аминогликозиды и капреомицин), что подчеркивает актуальность перехода на полностью пероральные схемы терапии лекарственно устойчивого туберкулеза.

Четвертая глава диссертации посвящена изучению исходов терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, их

взаимосвязи с нежелательными реакциями, развивающимися в процессе терапии. Как и большинство ранее проведенных исследований, автором продемонстрирован худший прогноз среди ВИЧ-положительных пациентов преимущественно за счет высокой доли летальных исходов. В то же время убедительно показано отсутствие повышенных рисков неблагоприятных исходов при наличии нежелательных явлений у пациентов.

Пятая глава собственных исследований посвящена изучению роли отдельных факторов (таких как социально-демографические и клинические характеристики пациента, схема антиретровирусной терапии, и время ее начала по отношению к противотуберкулезному лечению) на риск развития нежелательных явлений. Особо ценным является заключение об отсутствии повышенной частоты неблагоприятных реакций при назначении антиретровирусной терапии в ближайшее время до или сразу после установления диагноза «туберкулез» и назначения противотуберкулезной терапии, что согласуется с новыми рекомендациями ВОЗ.

В шестой главе диссертации автор предлагает и обосновывает алгоритм обследования и мониторинга ВИЧ-положительных пациентов при назначении терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Исходя из полученных в работе результатов, более частый мониторинг уровня и клиренса креатинина, общеклинического анализа крови и осмотр невролога представляются целесообразными.

В разделе **«Заключение и обсуждение»** представлено краткое содержание всех глав диссертации, обобщены полученные автором результаты с данными других исследователей, что позволило сформулировать итоги работы целиком и полностью вытекающие из содержания диссертационного материала.

На основании проведённого исследования автор делает 7 выводов, целиком и полностью вытекающих из содержания работы.

Практические рекомендации содержат конкретные предложения по совершенствованию противотуберкулезной терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у больных ВИЧ-инфекцией.

Подтверждение публикации основных результатов диссертации в научной печати

Основные результаты исследования изложены в 8 печатных работах, в том числе 7 в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных научных результатов диссертаций по медицине.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Положения, выводы и практические рекомендации диссертации полностью отражены в её автореферате.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения и результаты проведённого исследования соответствуют паспорту специальностей 3.1.26. Фтизиатрия и 3.1.22. Инфекционные болезни. Принципиальных замечаний к оформлению и содержанию, выводам и практическим рекомендациям нет.

Заключение

Диссертация Дегтяревой Светланы Юрьевны «Безопасность и эффективность терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у больных ВИЧ-инфекцией», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия и 3.1.22. Инфекционные болезни, является законченной научной квалификационной работой, в которой на основании полученных автором результатов решена актуальная научная и практическая задача - совершенствование медицинской помощи при туберкулезе с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у больных ВИЧ-инфекцией.

По своей актуальности, новизне, методологии исследования и практической значимости полученных результатов диссертация Дегтяревой С.Ю. полностью соответствует требованиям п. 9, 10 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. (с изменениями Постановления Правительства РФ № 335 от 21.04.2016 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.26 – фтизиатрия, 3.1.22 – инфекционные болезни.

30.09.2022

Официальный оппонент:

Профессор кафедры
инфекционных болезней и эпидемиологии
ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»
Минздрава России
Доктор медицинских наук, профессор
(14.01.09 – инфекционные болезни)



Сундуков А.В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1, телефон +7 (495) 609-67-00,
e-mail: msmsu@msmsu.ru

Подпись д.м.н., профессора Сундукова А.В. заверяю

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»
Минздрава России
Доктор медицинских наук, профессор



Васюк Ю.А.