

## УТВЕРЖДАЮ

Ректор ФГБОУ ВО КемГМУ  
Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор



Попонникова Т.В.

«20» сентября 2022 г.



## ОТЗЫВ

ведущей организации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России) о научно-практической значимости диссертационной работы 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 темы

В последнее десятилетие в России наблюдается устойчивая тенденция к снижению показателя заболеваемости туберкулезом, однако этот показатель далек от стабилизации среди лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией (ЛЖВ). Согласно Глобальному отчету ВОЗ (2021), наша страна отнесена к странам с высоким бременем как коинфекции ВИЧ/туберкулез, так и туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. В России у 32-56,0% ЛЖВ, с прогрессирующей стадией ВИЧ-инфекции выявляется активная форма туберкулеза. Распространение лекарственно устойчивых штаммов микобактерий туберкулеза снижает эффективность и усложняет лечение туберкулеза, особенно у ЛЖВ. Пациенты с коинфекцией туберкулез/ВИЧ, по сравнению с пациентами без ВИЧ-инфекции, более подвержены риску туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и имеют меньшую эффективность его лечения. В этих условиях особое значение

приобретают комплексные меры, позволяющие повысить эффективность и безопасность терапии в данной группе пациентов. В частности, исследование спектра и сроков нежелательных реакций на фоне комбинированной терапии, а также препаратов, наиболее часто связанных с развитием тяжелых и серьезных нежелательных явлений; что в будущем позволит усовершенствовать рекомендации по лечению и мониторингу. Имеющиеся на сегодняшний день данные исследований об общей частоте нежелательных явлений, встречаемости отдельных из них, влиянии ВИЧ-инфекции на вероятность развития нежелательных явлений и их взаимосвязи с исходами терапии, противоречивы. В связи с этим диссертационная работа Дегтяревой С.Ю., посвященная изучению безопасности терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у больных ВИЧ-инфекцией и влиянию нежелательных явлений на эффективность лечения в данной группе пациентов, является своевременной и актуальной.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций**

В диссертационное исследование Дегтяревой С.Ю. были включены результаты наблюдения за 138 пациентами: 69 человек в группе с коинфекцией ВИЧ/туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью и 69 человек в группе моноинфекции туберкулез с сопоставимым спектром резистентности. Методы исследования удовлетворяют современным требованиям, адекватны поставленным задачам и позволяют сделать научно-обоснованные выводы. В работе применены многочисленные современные статистические методы, позволяющие подтвердить достоверность полученных результатов. Полученные автором результаты, выводы и практические рекомендации научно обоснованы, аргументированы, отражают суть исследования, соответствуют названию работы, цели, поставленным задачам и научным специальностям 3.1.26. Фтизиатрия и 3.1.22. Инфекционные болезни.

## **Достоверность и новизна**

Достоверность результатов, выводов и рекомендаций подтверждается адекватным поставленной цели и задачам выборкой пациентов, дизайном и методологией исследования, включая статистические методы обработки (в работе использовано сравнение методом простых частот, метод инцидентности, метод кумулятивной вероятности события с учетом вероятности выбывания из-под наблюдения, метод множественной логистической регрессии); и всесторонним глубоким анализом полученных данных.

Диссертационное исследование изложено 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, с классификацией степени тяжести нежелательных явлений. Библиографический список включает 138 источников, в том числе 92 иностранных. Диссертация иллюстрирована 50 рисунками и документирована 30 таблицами, 2 клиническими примерами.

Основные результаты работы представлены и обсуждены на российских конференциях различного уровня.

Диссертантом опубликовано по теме диссертации 8 научных работ, 7 из них в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией России для публикации основных положений диссертации на соискание учёной степени кандидата наук. Научные положения, выносимые на защиту, достаточно полно отражены в опубликованных работах. Автореферат соответствует ГОСТ 7.0.11-2011, полностью отражает содержание диссертационной работы и научных публикаций.

Новизна исследования заключается в детальном изучении нежелательных явлений на протяжении всего курса терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя на сплошной

когорте пациентов с ВИЧ-инфекцией и прямом сравнении их с выборкой ВИЧ-негативных пациентов из когорты того же периода, получавших сопоставимые схемы противотуберкулезной терапии. Автором получены новые данные об отсутствии влияния ВИЧ-инфекции, а также пола, возраста пациента, злоупотребления алкоголем, наличия вирусных гепатитов, внелегочного туберкулеза, тяжести состояния на вероятность развития нежелательных явлений в процессе лечения; а также об отсутствии повышенного риска неблагоприятных исходов терапии при развитии реакций на фоне терапии (напротив, вероятность смерти, отрыва от терапии и неэффективного курса была в 4,38 выше среди пациентов без зарегистрированных нежелательных явлений).

Проведённые соискателем исследования позволили впервые усовершенствовать алгоритм обследования и мониторинга при проведении терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у больных ВИЧ-инфекцией.

### **Значимость полученных автором результатов для науки и практики**

Полученные автором результаты подкрепляют рекомендации о раннем назначении антиретровирусной терапии после начала противотуберкулезного лечения у пациентов с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом вне зависимости от количества CD4-лимфоцитов; а также о необходимости обеспечения доступа к пероральным схемам терапии туберкулеза в соответствии с последними рекомендациями ВОЗ и Министерства здравоохранения РФ.

Перспективными представляются дальнейшие исследования на основании полученных в диссертационном исследовании данных; в частности, оценка предложенного алгоритма обследования и мониторинга при использовании новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов с точки зрения его клинической и экономической эффективности.

## **Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации**

Участие автора было представлено на всех этапах работы: анализ источников литературы по теме диссертации, дизайн и планирование исследования, статистическая обработка полученных данных, формулирование положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций. Автор проводил отбор и анализ первичной документации включенных в исследование больных, формирование и ведение электронной базы данных.

## **Степень завершенности диссертации в целом и качество её оформления**

Все поставленные задачи исследования в полной мере решены в диссертационной работе, что отражено в выводах и практических рекомендациях, и свидетельствует о её завершенности.

## **Специальность, которой соответствует диссертация**

Тема диссертации, основные положения и выводы, сформулированные автором, полностью соответствуют шифру научной специальности 3.1.26. Фтизиатрия (медицинские науки), а именно пункту 4 «Средства и методы диагностики социально - значимых инфекций, предикторы их неблагоприятного течения»; пункту 6 «Персонализация лечения пациентов, больных туберкулезом и/или сочетанными с ним заболеваниями»; пункту 8 «Негативные эффекты полихимиотерапии: диагностика, предикторы развития, коррекция» и шифру научной специальности 3.1.22. Инфекционные болезни (медицинские науки), область диссертационного исследования соответствует пункту 2 «Клинические проявления инфекционного процесса, повреждения и нарушения функции различных органов и систем, особенности течения заболевания во всех возрастных группах, в различных условиях окружающей среды и в сочетании с другими болезнями. Прогнозирование течения инфекционного заболевания и его исходов» и пункту 4 «Лечение инфекционных болезней: этиотропная, патогенетическая, генная терапия,

иммуноterapia, диетотерапия, физиотерапия, санаторно-курортное лечение, терапия последствий болезни и реабилитация».

### **Рекомендации по использованию результатов диссертации, выводов и практических рекомендаций диссертационной работы**

Результаты диссертационного исследования Дегтяревой С.Ю. рекомендуется использовать в работе лечебных учреждений, осуществляющих лечение туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией. Предложенный автором усовершенствованный алгоритм обследования и мониторинга при проведении терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя может использоваться в практике, особенно в регионах с высоким уровнем распространенности коинфекции туберкулез/ВИЧ, в том числе при проведении терапии в соответствии с обновленными рекомендациями, так как алгоритм учитывает наличие или отсутствие в схеме инъекционных препаратов.

Выводы и практические рекомендации могут быть включены в программы обучения врачей-инфекционистов.

Принципиальных замечаний к изложенным в диссертации материалам нет.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертация Дегтяревой Светланы Юрьевны «Безопасность и эффективность терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у больных ВИЧ-инфекцией», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.26. Фтизиатрия и 3.1.22. Инфекционные болезни, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи – оптимизация подходов при терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у больных ВИЧ-инфекцией путем улучшения мониторинга на фоне лечения с использованием усовершенствованного алгоритма, учитывающего полученные данные о спектре и сроках нежелательных явлений. Полученные автором результаты

вносят вклад в развитие фтизиатрии и науки об инфекционных болезнях, имеют существенное практическое значение для здравоохранения.

Диссертационное исследование Дегтяревой Светланы Юрьевны полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (с изменениями в соответствии с Постановлениями Правительства Российской Федерации № 335 от 21 апреля 2016 года «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней»), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.26. Фтизиатрия и 3.1.22. Инфекционные болезни.

Настоящий отзыв обсужден и одобрен на совместном заседании кафедры фтизиатрии и кафедры эпидемиологии, инфекционных болезней и дерматовенерологии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России (Протокол № 2 от 15 сентября 2022 г.).

Заведующий кафедрой фтизиатрии  
ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России,  
доктор медицинских наук, доцент

Пьянзова Татьяна Владимировна

Подпись Т.В. Пьянзовой заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета ФГБОУ ВО КемГМУ  
Минздрава России, доктор медицинских наук, доцент  
Кувшинов Дмитрий Юрьевич



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Кемеровский государственный медицинский  
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
650056 г. Кемерово, ул. Ворошилова д.22А;  
телефон +7(3842)73-48-56;  
электронная почта kemsma@kemsma.ru