

Заключение диссертационного совета 24.1.264.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» по диссертации на соискание учёной степени кандидата наук

Аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 08 ноября 2022 г., протокол № 39

О присуждении Дегтяревой Светлане Юрьевне, гражданке Российской Федерации, учёной степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Безопасность и эффективность терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у больных ВИЧ-инфекцией» по специальностям: 3.1.26. Фтизиатрия и 3.1.22. Инфекционные болезни принята к защите 23 июня 2022 г. (протокол заседания № 23) диссертационным советом 24.1.264.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза», 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2, приказ Минобрнауки России от 03 июня 2021 г. № 561/нк. Срок полномочий Совета установлен на период действия номенклатуры научных специальностей, утверждённой приказом Минобрнауки России от 24.02.2021 г. № 118 (зарегистрирован Минюстом России 6 апреля 2021 г., регистрационный № 62998).

Соискатель Дегтярева Светлана Юрьевна, 1986 года рождения.

В 2011 году соискатель окончила с отличием Российский университет дружбы народов, направление подготовки «лечебное дело», работает ассистентом кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии в Российском университете дружбы народов.

Диссертация выполнена на кафедре инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российского университета дружбы народов.

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор Зими́на Вера Николаевна, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», кафедра инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии, профессор;

кандидат медицинских наук, Покровская Анастасия Вадимовна, Федеральное бюджетное учреждение науки Центральный научно-исследовательский институт Эпидемиологии Роспотребнадзора, специализированный научно-исследовательский отдел по профилактике и борьбе со СПИДом, старший научный сотрудник.

Официальные оппоненты:

Иванова Диана Александровна - доктор медицинских наук, ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», ученый секретарь;

Сундуков Александр Вадимович - доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии, профессор.

Ведущая организация – ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ке́мерово, в своём положительном отзыве, подписанном Пьянзовой Татьяной Владимировной, доктором медицинских наук, доцентом, кафедра фтизиатрии, заведующий, указала, что объективность и обоснованность научных положений и рекомендаций, сформулированных в диссертации определяется использованием правильных методических подходов к решению поставленных задач, подтверждается репрезентативностью выборки, корректным применением современных статистических методов при обработке материала.

Диссертационное исследование Дегтяревой С.Ю. обладает научной новизной. Автором впервые проведено детальное изучение 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 автором исследования позволили впервые усовершенствовать алгоритм обследования и мониторинга при проведении терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у больных ВИЧ-инфекцией.

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.

На основании изучения диссертации ведущая организация делает заключение о том, что диссертационное исследование Дегтяревой Светланы Юрьевны на тему: «Безопасность и эффективность терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у больных ВИЧ-инфекцией», представленное на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.26. Фтизиатрия и 3.1.22. Инфекционные болезни, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение важной и 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.

По актуальности, научной новизне, практической значимости, объему клинических исследований, научно-методическому уровню, структуре и объему диссертация Дегтяревой С.Ю. соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842, с изменениями в ред. Постановления правительства РФ от 21.04.2016 г. №335, предъявляемым ВАК к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.26. Фтизиатрия и 3.1.22. Инфекционные болезни.

Диссертация и отзыв на неё обсуждены на совместном заседании кафедры фтизиатрии и кафедры эпидемиологии, инфекционных болезней и дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Кемеровского государственного медицинского университета» (протокол № 2 от 15 сентября 2022 г.) Отзыв утверждён ректором, доктором мед. наук, профессором Попонниковой Т.В.

Соискатель имеет 26 опубликованных работ, в том по теме диссертации опубликовано 8 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 7 работ включая 6 работ – в изданиях, из международной базы цитирования Scopus.

Общий объём публикаций по теме диссертации составил 62 страницы (7,2 у.п.л.) и содержит 90% авторского вклада.

Опубликованные работы отвечают тематике диссертационного исследования и полностью раскрывают её содержание.

Опубликованные статьи по теме диссертации посвящены изучению безопасности и эффективности химиотерапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

В диссертации недостоверных сведений об опубликованных соискателем учёной степени работах нет.

Наиболее значительные научные работы по теме диссертации:

1. Безопасность и эффективность терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью у пациентов с различным ВИЧ-статусом. Дегтярева С.Ю., Зими́на В.Н., Покровская А.В., Волченков Г.В. // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т.100, № 1. – С. 33-40.

2. Спектр нежелательных явлений при терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью среди лиц, получающих антиретровирусную терапию. Дегтярева С.Ю., Зими́на В.Н., Покровская А.В., Коновалова А.А., Волченков Г.В.// Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. - 2021. - Т. 11, № 2. - С. 100-105. DOI: 10.18565/epidem.2021.11.2.100–5

3. Безопасность терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у больных ВИЧ-инфекцией, получающих антиретровирусную терапию. Дегтярева С.Ю., Белобородова Е.Н., Покровская А.В., Климова Ю.А., Викторова И.Б., Зими́на В.Н. // Туберкулез и болезни легких. - 2019. - Т. 97, № 3. - С. 46-53.

4. Лечебно-диагностическая тактика при заболеваниях легких у больных ВИЧ-инфекцией. Викторова И.Б., Зими́на В.Н., Дегтярева С.Ю., Кравченко А.В. // Журнал инфектологии. - 2020. - Т.12, №2. - С. 12–18.

5. Заболевания легких при ВИЧ-инфекции. Викторова И.Б., Зими́на В.Н., Дегтярева С.Ю., Кравченко А.В. // Журнал инфектологии. - 2020. - Т.12, №4. - С. 5-18.

Основные положения диссертации представлены в виде устных докладов и обсуждены на 6 российских конференциях, в том числе с международным участием.

На диссертацию и автореферат Дегтяревой С.Ю. поступили 4 отзыва, все отзывы положительные:

от Пантелеева Александра Михайловича – доктор медицинских наук, Санкт-Петербургский «Городской противотуберкулезный диспансер», главный врач;

от Великой Ольги Викторовны – доктор медицинских наук, доцент, Воронежский государственный медицинский университет имени Бурденко, кафедра фтизиатрии, заведующий кафедрой;

от Филинюк Ольги Владимировны – доктор медицинских наук, профессор, Сибирский государственный медицинский университет, кафедра фтизиатрии и пульмонологии, заведующий кафедрой;

от Шахгильдяна Василия Иосифовича - кандидат медицинских наук, Центральной НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Специализированный научно-исследовательский отдел по профилактике и борьбе со СПИДом, старший научный сотрудник.

В отзывах отмечена значимость диссертационной работы для науки и практики. Полученные в ходе исследования результаты позволяют эффективно и своевременно выявлять и купировать нежелательные явления при терапии такой сложной группы пациентов, как больные с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, и таким образом повысить их приверженность к терапии.

Замечаний к содержанию и оформлению автореферата нет.

В отзыве Шахгильдяна Василия Иосифовича содержится ряд замечаний и вопросов по диссертационному исследованию:

- Следует отменить относительно небольшое количество больных, включенных в группу наблюдаемых коинфицированных ВИЧ/МБТ больных (69 человек), часть из которых получала антиретровирусную терапию лишь непродолжительное время.
- Определенным недостатком работы является обобщение данных по спектру, частоте и степени выраженности нежелательных явлений у коинфицированных больных ВИЧ/МБТ на фоне антиретровирусной терапии в целом, без детализации роли конкретных антиретровирусных препаратов (эфавиренза, лопинавира/ритонавира и других) в развитии того или иного нежелательного явления, без анализа безопасности сочетания определенных антиретровирусных и противотуберкулезных препаратов. Соответственно, уходит из поля зрения проблема качества антиретровирусной терапии и необходимости подбора наиболее оптимальных схем терапии при одновременном лечении ВИЧ-инфекции и туберкулеза со множественной лекарственной устойчивостью микобактерий.
- В работе не детализировано обоснование, с какими фактами связана столь низкая доля больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом (11,7%), имеющих неопределяемую вирусную нагрузку (отсутствие РНК ВИЧ в плазме крови) на фоне антиретровирусной терапии?

- Какова роль низкой терапевтической приверженности коинфицированных лиц при недостаточной эффективности антиретровирусной терапии?
- Каков вклад нежелательных явлений на фоне противотуберкулезной и антиретровирусной терапии в отсутствие приверженности пациентов к соблюдению режимов лечения?
- Целесообразно более детально и обосновано пояснить установленную обратную связь между частотой нежелательных явлений на фоне сочетанной терапии и риском неблагоприятных исходов лечения.

Несмотря на высказанные замечания, все рецензенты пришли к выводу, что согласно данным автореферата, диссертационная работа Дегтяревой Светланы Юрьевны представляет собой завершённое решение актуальной научной задачи, содержащей научную новизну и практическую значимость по совершенствованию мониторинга лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у больных ВИЧ-инфекцией.

Работа отвечает требованиям ВАК, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения искомой учёной степени.

Выбор официальных оппонентов обоснован сферой их научных интересов, созвучных тематике диссертационной работы, что подтверждается наличием публикаций у них в ведущих рецензируемых изданиях по фтизиатрии и инфекционным болезням, а ведущая организация признана своими научными достижениями в медицине, имеет научную школу, где работают известные специалисты в области изучаемой проблемы, способные определить научную и практическую ценность диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана научно-обоснованная концепция совершенствования клинико-лабораторного мониторинга безопасности лечения пациентов с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью и ВИЧ-инфекцией, целью

применения которого является раннее выявление и своевременная коррекция нежелательных реакций, сохранение непрерывного приема наиболее эффективных препаратов и, следовательно, повышение эффективности терапии в целом;

предложены оригинальные суждения о влиянии социально-демографических и клинических характеристик пациентов на безопасность и эффективность терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя и ВИЧ-инфекции. Показано отсутствие значимого влияния на вероятность развития нежелательных явлений в ходе терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя следующих факторов: ВИЧ-инфекция, пол, возраст пациента, злоупотребление алкоголем, наличие вирусных гепатитов, внелегочный туберкулез, тяжесть состояния при поступлении;

доказана перспективность использования новых идей в практике, а именно возможность и необходимость раннего начала антиретровирусной терапии при лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у больных ВИЧ-инфекцией, учитывая полученные данные об отсутствии повышенного риска нежелательных явлений на фоне комбинированной терапии (скорректированное отношение шансов с учетом других социально-демографических и клинических характеристик – 1,27, доверительный интервал - 0,39 - 4,08); а также данные об отсутствии статистически и клинически значимых отличий в частоте всех нежелательных явлений в случае начала антиретровирусной терапии за 1 месяц до или в течение 2 месяцев после назначения адекватной противотуберкулезной терапии по сравнению с пациентами, начинавшими лечение ВИЧ-инфекции в другие сроки ($p=0,13$);

введен новый подход, позволяющий оптимизировать медицинскую помощь больным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя и ВИЧ-инфекцией.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказано наличие значимых отличий в спектре и сроках развития отдельных нежелательных явлений на фоне терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у лиц с различным ВИЧ-статусом. Так, среди ВИЧ-положительных пациентов статистически значимо чаще встречались анемия, тромбоцитопения и нейтропения ($p=0,005$; $0,005$; $0,023$ соответственно при анализе методом кумулятивной вероятности событий при наличии конкурирующих событий) и значимо реже, чем в группе ВИЧ-отрицательных пациентов, регистрировалась эозинофилия ($p<0,0001$ при анализе тем же методом). Тошнота и нефротоксические реакции имели тенденцию к более раннему развитию в группе ВИЧ-положительных пациентов (медиана развития 8 и 6,5 недель соответственно); **применительно** к проблематике диссертации результативно использован комплексный подход к изучению проблемы, широкий арсенал методов биомедицинской статистики, успешно применен алгоритм обследования, лечения и мониторинга при ведении пациентов с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий, который дополнен с учетом полученных в исследовании данных об особенностях нежелательных явлений при проведении комбинированной противотуберкулезной и антиретровирусной терапии; **изложены** новые факты о встречаемости, спектре, сроках нежелательных явлений при проведении лечения в изучаемой группе пациентов, а также о серьезных нежелательных явлениях и их возможной взаимосвязи с применяемыми препаратами. Наиболее часто на фоне терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и ВИЧ-инфекцией встречались следующие нежелательные явления: тошнота (44,9%), повышение трансаминаз (30,4%), анемия (24,6%), эозинофилия (20,2%). Показана низкая вероятность прямой взаимосвязи между проводимой лекарственной терапией и летальными исходами; для «нелетальных» серьезных нежелательных явлений наиболее частыми причинами являлись инъекционные препараты, применяемые для терапии туберкулеза с

множественной лекарственной устойчивостью микобактерий;

раскрыты проблемы переносимости отдельных препаратов при проведении комбинированной противотуберкулезной и антиретровирусной терапии; несоответствия между потребностями и возможностями клинико-лабораторного мониторинга в данной группе пациентов. Отмене, замене или снижению дозировки в группе ВИЧ-положительных пациентов наиболее часто подвергались пара-аминосалициловая кислота и капреомицин (суммарно по 10 случаев на каждый препарат); коррекция антиретровирусной терапии проводилась существенно реже, чем в отношении противотуберкулезных препаратов (всего 13 случаев замены различных препаратов);

изучено влияние нежелательных явлений на исходы лечения туберкулеза в исследуемой выборке. Продемонстрировано, что их отсутствие среди ВИЧ-инфицированных было ассоциировано с худшими исходами терапии (скорректированное отношение шансов 4,38), что может объясняться ранним наступлением неблагоприятных исходов, препятствующих своевременному выявлению тех или иных НЯ;

проведена модернизация существующих подходов к обследованию и мониторингу при проведении терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя и ВИЧ-инфекции;

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны и внедрены в учебно-педагогический процесс кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии Медицинского института РУДН, в циклах последипломного образования ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора усовершенствованные рекомендации по алгоритму обследования и мониторинга за безопасностью терапии лекарственно устойчивого туберкулеза и ВИЧ-инфекции;

определены перспективы дальнейших исследований в области безопасности

и эффективности терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя и ВИЧ-инфекции, в том числе в условиях широкого применения новых режимов противотуберкулезной химиотерапии; ограничения исследования, в силу ретроспективного дизайна не позволившего учесть ряд нюансов обследования и ведения пациентов (в частности, наличие, тяжесть и сроки воспалительного синдрома восстановления иммунной системы в группе пациентов с коинфекцией), а также не включившего пациентов, получавших линезолид и бедаквилин;

создана система практических рекомендаций для усовершенствования обследования и мониторинга при терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя и ВИЧ-инфекции;

представлены предложения по дальнейшему совершенствованию схем терапии, а также клинико-лабораторного мониторинга при проведении терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий и ВИЧ-инфекции;

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты получены на достаточном количестве наблюдений с использованием сертифицированного оборудования, показана воспроизводимость исследований в различных условиях;

теория построена на известных, проверяемых фактах, согласуется с опубликованными литературными данными по теме диссертации и подтверждена результатами исследования, проведенных в соответствии с принципами доказательной медицины;

идея базируется на анализе достаточного количества литературных данных, анализе клинической практики ведения пациентов с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя и ВИЧ-инфекцией, обобщении мирового опыта в лечении данной группы пациентов;

использованы существующие данные о безопасности этиотропной терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у ВИЧ-инфицированных пациентов (15 статей, включая 4 метаанализа);

убедительно показано отсутствие исследований по проблеме, проведенных в когорте российских пациентов; литературные данные сопоставлены с результатами, полученными в ходе настоящего исследования;

установлено качественное и количественное совпадение авторских результатов с результатами, полученными в ранее проведенных исследованиях по исследуемой тематике;

использованы адекватные поставленным цели и задачам современные методики сбора и обработки исходной информации, репрезентативные когорты пациентов, корректно применены как стандартные методы описательной статистики и анализа межгрупповых различий, так и сложные методы многомерного статистического анализа (множественной логистической регрессии, анализ кумулятивной вероятности в присутствии конкурирующих событий по Gray).

Личный вклад соискателя состоит в: непосредственном участии на всех этапах исследования - изучении научных публикаций по теме исследования, планировании исследования, отборе пациентов для исследуемой и контрольной групп, проведении анализа первичной медицинской документации, создании и ведении электронной базы данных, обработке и интерпретации полученных результатов, обобщении полученных данных и научном обосновании выводов, подготовке основных публикаций по выполненной работе.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было. Соискатель, Дегтярева Светлана Юрьевна, ответила на задаваемые в ходе заседания вопросы.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформой, основной идейной линии, концептуальности и взаимосвязи выводов.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было.

По актуальности изучаемой темы, объёму проведённых исследований, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Дегтяревой Светланы Юрьевны на тему «Безопасность и эффективность терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у больных ВИЧ-инфекцией» полностью соответствует требованиям пунктам 9, 10 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (редакция от 11.09.2021 г. №1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук.

На заседании 08 ноября 2022 г. диссертационный совет принял решение: за решение научной задачи по повышению эффективности лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у больных ВИЧ-инфекцией посредством разработки и внедрения усовершенствованного алгоритма мониторинга за нежелательными явлениями в ходе лечения, имеющей существенное значение для медицинской науки, в частности для фтизиатрии и науки об инфекционных болезнях, присудить Дегтяревой Светлане Юрьевне учёную степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 5 докторов наук по специальности 3.1.26. Фтизиатрия и 3 доктора наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни, участвовавших в заседании, из 26 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 3 человека,

проголосовали: за – 20, против – 0, недействительных бюллетеней - 0.

Председатель
диссертационного совета 24.1.264.0
Эргешов Атаджан



Учёный секретарь
диссертационного совета 24.1.264.01
Юхименко Наталья Валентиновна

Юхименко

08.11.2022 г.