

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Доктора медицинских наук, профессора Воронина Евгения Евгеньевича, на диссертацию Савченко Михаила Андреевича «Микобактериозы у пациентов с ВИЧ-инфекцией: особенности терапии и прогнозирование течения», представленную к защите в диссертационный совет 21.2.050.02 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. – инфекционные болезни

Актуальность темы диссертации.

Актуальность представленной темы диссертации обусловлена увеличением доли микобактериоза в структуре вторичных заболеваний при ВИЧ-инфекции, а также значительными сложностями, с которыми сопряжена терапия патологии.

Важным аспектом для практикующих специалистов остается проведение дифференциальной диагностика микобактериоза и туберкулеза, освоение алгоритма обследования пациента.

Прогрессирование болезни может приводить к развитию патологического процесса с вовлечением всех органов и систем, сопряженного с высоким уровнем летальности, что обуславливает особую значимость назначения адекватной терапии, а также понимания критериев эффективности проводимого лечения.

В современной литературе представлено недостаточно исследований об алгоритмах лечения и диагностики микобактериоза, развивающегося на фоне вторичного иммунодефицита, обусловленного ВИЧ-инфекцией.

В связи с этим, работа Савченко М.А. является актуальной и посвящена комплексному изучению проблемы микобактериозов, вызванных нетуберкулезными микобактериями у пациентов с ВИЧ-инфекцией, которое включает в себя анализ эпидемиологической ситуации, клинико-лабораторных проявлений заболеваний, сравнительный анализ схем антибактериальной терапии, используемой для лечения.

Целью исследования являлось повышение качества диагностики и лечения микобактериозов, вызванных нетуберкулезными микобактериями (НТМБ), у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Задачи исследования поставлены четко и решались в рамках корректно сформулированных положений.

Научная новизна исследования и полученных результатов не вызывает сомнений. Автором впервые был проведен развернутый анализ частоты, структуры микобактериозов, вызванных НТМБ у ВИЧ-инфицированных пациентов на большой выборке.

На основании анализа лабораторно-клинических данных автором выявлена зависимость генерализации заболевания от уровня CD4-лимфоцитов для взрослых пациентов.

В результате проведенного исследования описаны характеристики течения микобактериоза на фоне применения различных режимов антибактериальной терапии.

С учетом полученных данных проведен сравнительный анализ влияния макролидной основы терапии микобактериоза на эффективность лечения.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций. Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнений. Обращает на себя внимание логичность построения исследования, комплексность использованных методов, адекватный анализ и объективная трактовка полученных результатов. Степень достоверности полученных результатов определяется достаточным объемом и репрезентативностью материалов. Основная группа исследования была представлена 114 пациентами с ВИЧ-инфекцией и бактериологически подтвержденным микобактериозом согласно критериям включения. Наблюдение за пациентами проводилось на протяжении всего курса лечения, который составлял не менее 12 месяцев, а также в последующем проводилось динамическое наблюдение на протяжении еще не менее 23 месяцев по окончании основного курса. В динамике оценивались не только лабораторные показатели, но и данные методов лучевого и инструментального обследования. Этапы работы и методы исследования подробно описаны. В рамках анализа эффективности терапии все пациенты основной группы разделены на подгруппы, базирующиеся на соответствии стандартам лечения, на исходах проведенного лечения, а также выделены подгруппы на основании того, какой препарат из группы макролидов назначался пациенту: кларитромицин или азитромицин.

Таким образом, представленные научные положения, окончательные выводы и практические рекомендации могут быть признаны вполне обоснованными.

Выводы и положения, выносимые на защиту, соответствуют поставленным задачам и основаны на представленном в работе материале.

Рекомендации, сформулированные в диссертации детально структурированы, носят конкретный и адресный характер, нацелены на улучшение аспектов диагностики микобактериоза у пациентов с вторичным иммунодефицитом, на отображение значимости назначения лечения патологии, которое должно соответствовать современным стандартам и возможность посредством выделенных критериев оценивать эффективность проводимой терапии.

Научно-практическая ценность диссертации заключается в том, что в работе разработаны клинические представления об отличительных чертах микобактериоза у больных ВИЧ-инфекцией, включая социально-эпидемиологические характеристики, данные лабораторного и инструментального обследования, что позволяет своевременно провести дифференциальную диагностику с туберкулезом и назначить соответствующее дообследование.

Разработаны критерии эффективности проводимой терапии микобактериоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией, определены прогностические факторы болезни.

Проведен сравнительный анализ применения кларитромицина и азитромицина в качестве макролидной базы на основании исходов заболевания.

Охарактеризованы частота и факторы риска развития воспалительного синдрома восстановления иммунитета, а также прогностические факторы его течения у пациентов с сочетанием ВИЧ-инфекции и микобактериоза, вызванного НТМБ.

Общая структура работы. Диссертация изложена на 104 страницах печатного текста, состоит из введения, 2 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, содержит 11 таблиц и 15 рисунков. Библиографический указатель включает 122 источника, из них 26 отечественной и 96 зарубежной литературы. Работа написана и оформлена в соответствии с требованиями ГОСТ.

Во «**Введении**» автор убедительно показывает актуальность изучаемой темы, формирует цель и задачи исследования, обосновывает научную новизну и практическую значимость. Название работы соответствует поставленной цели исследования. Цель и задачи исследования сформулированы четко, отражают новизну и актуальность. Из материалов, представленных во введении диссертации, очевидно, что работа прошла надлежащую апробацию.

В **первой главе** (обзоре литературы) приведена эпидемическая характеристика микобактериоза при ВИЧ-инфекции в Российской Федерации и в мире. Подробно разобраны аспекты становления терапии заболевания, проанализированы работы по оценке чувствительности патогена и возможных

методах ее оценки. Источники литературы, изученные автором, отражают хронологию и сведения недавних исследований. Диссертант в необходимой степени привел работы, как отечественных, так и иностранных исследователей по вопросам сочетания микобактериоза и ВИЧ-инфекции.

Во **второй главе** «Материал и методы исследования» представлена общая характеристика пациентов, указаны базы, на которых проводились исследования, подробно описаны клинико-лабораторные, инструментальные и статистические методы, использованные в работе.

В **третьей главе** проведен анализ эпидемиологии микобактериоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией в Санкт-Петербурге. Отмечено, что за последнее десятилетие наблюдается увеличение числа случаев микобактериоза, вызванного нетуберкулезными микобактериями у пациентов с ВИЧ-инфекцией, регистрируется увеличение показателя заболеваемости (на 20% за последние 5 лет).

Последовательно описаны социальная характеристика группы, основные аспекты инструментальной диагностики патологии, проведена сравнительная характеристика форм заболевания (локализованной и генерализованной), а также сравнительный анализ микобактериозов, вызванных различными патогенами.

Установлено, что характерными чертами пациентов с ВИЧ-инфекцией и микобактериозом являлись средний возраст, сохраненный социальный статус, обращало на себя внимание превалирование полового пути передачи ВИЧ-инфекции.

Выявлено, что у подавляющего большинства пациентов с ВИЧ-инфекцией развивалась генерализованная форма патологического процесса, пациенты лабораторно характеризовались глубоким иммунодефицитом, высоким уровнем вирусной нагрузки ВИЧ, анемией средней степени тяжести. При этом в рамках исследования было показано, что локализованная форма процесса коррелировала с более высокими значениями уровня CD4-лимфоцитов.

В рамках сопоставления чувствительности и специфичности методов обследования данной группы пациентов получено, что стандартные методы исследования (рентгенография, ультразвуковое исследование) менее информативны, чем компьютерная томография.

В **четвертой главе** проведен углубленный анализ аспектов терапии микобактериоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Представлены данные, которые подчеркивают важность назначения адекватной антибактериальной терапии в качестве первой линии лечения

патологии, которая обязательно должна включать в себя препарат из группы макролидов, этамбутол и рифабутин.

Установлено, что пациенты, успешно завершившие курс лечения микобактериоза, характеризовались лабораторно не только более высоким исходным уровнем CD4-лимфоцитом, но и более интенсивными темпами прироста иммунитета на фоне антиретровирусной терапии. Клинически – пациенты данной подгруппы характеризовались более быстрым достижением апирекции, купированием симптоматики болезни.

При сопоставлении препаратов макролидной основы терапии показана предпочтительность кларитромицина в качестве препарата «первой линии».

В данной главе также охарактеризован синдром восстановления иммунной системы среди пациентов данной группы, клинические проявления которого регистрировались у каждого второго пациента (52,6%).

В заключении автор анализирует полученные данные, подводит итог проведенной работе.

Выводы логично вытекают из материалов диссертации, объективно и полноценно отражают основные результаты проведенных исследований, полностью соответствуют поставленным задачам.

Практические рекомендации, данные автором, структурированы и актуальны, могут быть использованы для оптимизации и повышения качества оказания медицинской помощи пациентам с микобактериозом и ВИЧ-инфекцией.

По результатам исследования опубликовано 10 научных работ, из них 3 – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России. Основные положения диссертационной работы были представлены автором на различных научных мероприятиях, в том числе всероссийского и международного уровня.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертационной работы.

Содержание диссертации полностью соответствует научной специальности: 3.1.22. – инфекционные болезни.

Замечания и вопросы к работе. Принципиальных замечаний нет.

В рамках ознакомления с работой возникли следующие вопросы:

1. Анализовались ли сведения о профилактике микобактериоза среди выявленных пациентов?
2. Какой показатель можно считать ключевым в аспекте неэффективности проводимой терапии?

Заключение.

Диссертация Савченко Михаила Андреевича: «Микобактериозы у пациентов с ВИЧ-инфекцией: особенности терапии и прогнозирование течения» является завершенным научно-квалификационным исследованием, имеющим большое научное и практическое значение в решении актуальной задачи инфекционных болезней – повышения качества диагностики и лечения микобактериозов, вызванных нетуберкулезными микобактериями (НТМБ), у пациентов с ВИЧ-инфекцией. По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертация М.А. Савченко полностью соответствует требованиям п.9 Положения «О присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Савченко Михаил Андреевич заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. – инфекционные болезни.

Официальный оппонент

Главный врач
Федерального казенного учреждения
«Республиканская клиническая инфекционная больница»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Главный внештатный специалист
по ВИЧ-инфекции Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

«01» июль 2022 г.


Евгений Евгеньевич Воронин

Подпись главного врача ФКУ «РКИБ» Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора Воронина Евгения Евгеньевича заверяю.
Старший инспектор отдела кадров
ФКУ «РКИБ» Минздрава России



Адрес организации: 196645, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, пос. Усть-Ижора, Шлиссельбургское шоссе, д. 3. Телефон: 8(812)464-93-29, факс: 8(812)464-93-29, E-mail: rkibsektretar@yandex.ru