

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Хрянина Алексея Алексеевича на диссертационную работу Евдокимова Евгения Юрьевича «Клинико-патогенетические аспекты, диагностика и лечение воспалительных дерматозов у ВИЧ-инфицированных больных», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.22 – Инфекционные болезни.

Актуальность темы выполненной диссертационной работы

Немаловажную роль в ряду различных клинических проявлений ВИЧ-инфекции играет патология кожи и слизистых оболочек. В условиях нарастающей иммуносупрессии при ВИЧ-инфекции многие заболевания кожи и слизистых оболочек имеют тенденцию к более тяжелому течению. Важность исследования особенностей воспалительных дерматозов (ВД) у ВИЧ-инфицированных пациентов обусловлена большой эпидемиологической и социально-экономической значимостью данной проблемы в современной медицине. При этом некоторые ВД включены в спектр патологических состояний при ВИЧ-инфекции и требует особого внимания специалистов к пациентам из групп высокого риска. Это важно не только для более целенаправленной коррекции клинических проявлений этих дерматозов, но и для своевременного выявления и лечения больных с ВИЧ-инфекцией. Значимость ВД у ВИЧ-инфицированных пациентов недооценена и подтверждается высокой частотой их распространения, достигая 80%, что значительно превышает средне-популяционную встречаемость.

В связи с тем, что кожа участвуют в иммунных процессах, сочетание ВД и ВИЧ-инфекции приводит у таких пациентов к изменению иммунных ответов, как на местном, так и на системном уровне и вносит определенные коррективы в течение самих дерматозов.

В настоящее время недостаточно изучена взаимосвязь тяжести ВД, его симптоматики с основными показателями ВИЧ-инфекции. Актуальным остается проблема поиска новых методов лечения ВД у пациентов с ВИЧ-инфекцией, что также подчеркивает необходимость изучения данной проблемы.

С учетом вышеперечисленного, диссертационное исследование Е.Ю. Евдокимова, имеющее своей целью оптимизацию подходов к диагностике и терапии ВД у ВИЧ-инфицированных больных на основании изучения их клинических, этиологических и клинико-иммунологических особенностей является актуальным, своевременным и представляет значимый интерес для медицинской науки и практического здравоохранения.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна представленной диссертации является очевидной. Автором показан важный аспект современной эпидемиологической ситуации – себорейного дерматита, псориаза и атопического дерматита у ВИЧ-инфицированных пациентов. Определена частота сопутствующих инфекционных поражений кожи в зависимости от тяжести ВД, при этом в работе представлен спектр сопутствующих инфекционных поражений кожи.

Комплексный подход, примененный автором, включающий использование эпидемиологических, клинических и лабораторных данных, позволил установить неизвестные ранее закономерности патогенеза ВД: формирование сочетания себорейного дерматита, псориаза и атопического дерматита с вторичным инфицированием кожи, реализующихся в виде синергизма, которые определяют доминирующие клинические проявления, и течение ВД при ВИЧ-инфекции. Расширены представления о патогенезе ВД у ВИЧ-инфицированных пациентов – установлены иммунологические особенности данных заболеваний, заключающиеся в более выраженном угнетении параметров клеточного иммунного статуса по сравнению с аналогичными показателями у больных с ВД без ВИЧ-инфекции. Автором

обоснована стартовая АРТ для лечения ВД. Предложена оригинальная идея контроля основных показателей ВИЧ-инфекции на основании оценки тяжести ВД у ВИЧ-инфицированных пациентов и убедительно показана взаимосвязь симптоматики ВД с основными показателями ВИЧ-инфекции. Научно обоснован алгоритм диагностических и лечебных мероприятий у ВИЧ-инфицированных больных с ВД. Впервые проведено сравнение содержания CD4⁺-CD8⁺- лимфоцитов в коже и периферической крови, оценены показатели концентрации наиболее значимых интерлейкинов (ИЛ) при ВД, исследованы показатели системного воспаления (PLR, NLR, Sii) в группах сравнения, оценено качество жизни ВИЧ-инфицированных больных с ВД и влияние на него АРТ. Показана важность учета особенностей и своевременной диагностики, терапии ВД у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Установлена связь между нарастанием значений показателей системного воспаления и основными показателями течения ВИЧ-инфекции. Показано влияние ВИЧ-инфекции на основные симптомы ВД, а также взаимосвязь динамики изменений показателей системного воспаления и клинических проявлений дерматоза с показателями провоспалительных цитокинов.

Впервые в РФ проведено исследование, с применением современных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) у ВИЧ-инфицированных больных со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов исследования обуславливаются научной новизной работы, и имеет несомненное практическое значение. Автором разработан и внедрен алгоритм прогноза динамики кожных изменений у пациентов с ВД в зависимости от основных показателей ВИЧ-инфекции - стадии ВИЧ-инфекции, вирусной нагрузки ВИЧ, количества CD4⁺- лимфоцитов. Полученные данные о клинико-лабораторных особенностях воспалительных дерматозов у ВИЧ-

инфицированных пациентов позволят оптимизировать этиотропную и патогенетическую терапию. Данные об особенностях динамики локального и системного иммунного ответа у ВИЧ-инфицированных пациентов с ВД послужат основанием для дифференцированного назначения АРТ и ГИБП.

Научно обоснован (с позиций доказательной медицины) алгоритм терапии ВД у ВИЧ-инфицированных пациентов с использованием современных средств иммуотропной терапии, который внедрен в практику профильных отделений инфекционного стационара. Широкое практическое применение этого алгоритма позволит улучшить результаты лечения ВД, снизить частоту осложнений и сократить длительность пребывания в стационаре таких пациентов.

Исходя из этого, тема диссертационной работы Евдокимова Е.Ю. является, несомненно, важной, а полученные результаты представляются значимыми для науки и практического здравоохранения. Исследование посвящено инфекционным болезням, а результаты ориентированы на клиническую практику.

Обоснованность, достоверность и объективность полученных результатов, выводов и рекомендаций

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертационной работы базируется на репрезентативном объеме выборок и адекватности методологических подходов. Основную группу составили ВИЧ-инфицированные больные с воспалительными дерматозами, для сравнения были подобраны две группы пациентов: ВИЧ-инфицированные больные без ВД и больные с ВД без ВИЧ-инфекции.

Используемые автором методы исследования адекватны поставленным задачам и позволяют сделать научно обоснованные выводы. Достоверность полученных результатов подтверждается корректной статистической

обработкой, проведенной с помощью современных методов компьютерного анализа.

Полученные автором результаты, выводы и практические рекомендации научно обоснованы, статистически достоверны, аргументированы, отражают суть исследования, удовлетворяют современным требованиям и соответствуют названию диссертации, цели, поставленным задачам и научной специальности 3.1.22 – Инфекционные болезни. Результаты работы апробированы на всероссийских и межрегиональных научных конференциях и широко освещены в печати.

Оценка содержания и завершенности диссертации

Диссертация написана по классическому типу и включает в себя введение, обзор литературы, описание материалов и методов, главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы и список литературы, включающий 113 отечественных и 433 иностранных авторов. Диссертация изложена на 275 страницах машинописного текста, включает 60 таблиц, 86 рисунков и 4 клинических примера.

Во введении автором в полном объеме показана актуальность исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, четко сформулирована цель и задачи исследования. Представлены положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы представляет собой анализ уже проведенных исследований по теме диссертации. Подробно описаны современные научные сведения о первичных и вторичных кожных изменениях при ВД, иммунологических изменениях в коже у ВИЧ-инфицированных больных с себорейным дерматитом, псориазом, атопическим дерматитом. Глубина и качество освещения материала свидетельствует о хорошем владении автором современными знаниями относительно изучаемой проблемы.

В главе «Материалы и методы» дается клинико-лабораторная характеристика групп ВИЧ-инфицированных пациентов с ВД и групп сравнения: ВИЧ-инфицированных больных без ВД, подобранных «методом подбора пары», а так же группа больных с ВД без ВИЧ-инфекции и использованных в работе специальных методах исследования. Приводятся критерии включения и исключения из исследования. План обследования пациентов соответствует цели и задачам исследования.

В главе «Встречаемость ВД у ВИЧ-инфицированных больных» представлена сочетаемость ВД с сопутствующей инфекционной патологией кожи, показана взаимосвязь клинических особенностей ВД в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции, состояния иммунного статуса и вирусной нагрузки, описываются выявленные особенности ВД у ВИЧ-инфицированных больных в Московском регионе. Приведены данные о том, что у всех обследованных больных с ВД имеется повышение частоты сопутствующих инфекционных поражений кожи. По мере нарастания стадий ВИЧ, отмечается нарастание тяжелых форм ВД, в тоже время акцентируется внимание на расхождение учета ВД практическими врачами, а также указывается причина важности достоверного учета дерматозов. Показана вероятность и частота сочетания инфекционных поражений кожи и тяжести ВД.

В своей работе Евдокимов Е.Ю. показал прогностическую значимость простых в исполнении показателей системного воспаления PLR, NLR, Sii для оценки перспективы течения ВИЧ-инфекции. Автором было установлено, что повышение значений показателей системного воспаления PLR, NLR, Sii у ВИЧ-инфицированных больных с ВД является неблагоприятным фактором и может способствовать развитию СВИ.

В исследовании впервые в России показана возможность терапии среднетяжелых и тяжелых форм ВД современными генно-инженерными биологическими препаратами. Установлено, что у больных с ВД происходят иммунологические изменения с активизацией цитокинов в тканях. Все

выявленные изменения зависели от тяжести ВД. Полученные в ходе работы данные имеют несомненную научную и практическую ценность. На основании проведенных исследований были сформулированы практические рекомендации.

В разделе «Заключение» представлен подробный анализ результатов собственных исследований и их сопоставление с приведенными ранее отечественными и зарубежными исследованиями. Сформулированные в итоге выводы в полном объеме отражают основные положения работы и отвечают поставленным задачам.

Качество оформления диссертации соответствует нормативным положениям, предъявляемым ВАК РФ к научным работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Основные результаты исследования достаточно полно изложены в опубликованных 38 научных работах, 21 из которых в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Важнейшие положения, выводы и практические рекомендации диссертации нашли свое отражение в автореферате. В целом работа Евдокимова Евгения Юрьевича заслуживает положительной оценки. Диссертация представляет собой самостоятельный труд автора. Приведенные в диссертации материалы – результат личного участия автора в постановке задач, организации и исполнении исследований. Научные положения и итоги диссертации соответствуют цели и задачам исследования, базируются на достаточном клинико-лабораторном, статистическом материале, обоснованы и логичны. Замечания, возникшие в процессе оппонирования диссертации, носят технический характер и не влияют на общее содержание работы.

Замечания и вопросы по диссертационной работе

Принципиальных замечаний нет, которые могли бы повлиять на общую положительную оценку диссертационной работы. Однако в порядке

дискуссии хотелось бы услышать от диссертанта ответы на следующие вопросы:

1. С чем связано и каков механизм повышения концентрации интерферона-гамма при себорейном дерматите у ВИЧ-инфицированных пациентов?
2. Обоснуйте выявленные иммунологические особенности при псориазе у ВИЧ-инфицированных пациентов: повышение уровней интерлейкина-18, интерферона-гамма в сыворотке крови, на фоне достоверно сниженной концентрации интерлейкина-21.
3. Чем отличаются пункты мониторинга в алгоритме диагностики ВИЧ-инфекции и прогноза тяжести ВД (в алгоритме имеются два дублирующихся пункта на стр. 188, рис. 69).

Приведенные вопросы имеют дискуссионный характер и не препятствуют общей положительной оценке диссертационной работы.

Заключение

Диссертация Евдокимова Евгения Юрьевича «Клинико-патогенетические аспекты, диагностика и лечение воспалительных дерматозов у ВИЧ-инфицированных больных», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.22 – Инфекционные болезни является законченной научно-квалификационной работой, в которой, на основании выполненного автором исследования, содержится решение проблемы по оптимизации диагностики и терапии воспалительных дерматозов у ВИЧ инфицированных больных на основании изучения их клинических, морфологических и иммунопатогенетических особенностей, имеющей существенное значение для медицинской науки и практического здравоохранения.

По своей актуальности, новизне и практической значимости диссертационная работа Евдокимова Евгения Юрьевича полностью

соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. с изменениями, внесенными 01.10.2018 г. № 1168, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 3.1.22 - Инфекционные болезни.

Согласен на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки России № 662 от 01.07.2015 г.), необходимых для работы диссертационного совета 64.1.010.01.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Новосибирский государственный медицинский университет»
Министерства Здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук,
профессор _____

2023

Хрянин Алексей Алексеевич

Подпись профессора кафедры дерматовенерологии и косметологии
Хрянин А.А. заверяю:

Контактные данные:

Федеральное государственное бюджетное учреждение
высшего образования «Новосибирский государственный медицинский
университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации
Должность: профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии
Почтовый адрес: 630091, Сибирский федеральный округ,
г. Новосибирск, Красный проспект, 52
Адрес сайта: <http://ngmu.ru>
Электронный адрес почты: khryanin@mail.ru
Телефон: +7-913-920 28 86