

## ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Умбетовой Карины Туракбаевны на диссертационную работу Евдокимова Евгения Юрьевича «Клинико-патогенетические аспекты, диагностика и лечение воспалительных дерматозов у ВИЧ-инфицированных больных», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.22. – Инфекционные болезни.**

### **Актуальность темы выполненной диссертационной работы**

Заболеваемость ВИЧ-инфекцией сохраняет тенденцию к неуклонному росту и повсеместному распространению в мире. Болезни кожи и слизистых одни из первых клинических проявлений при ВИЧ/СПИДе, заставляющие обращаться ВИЧ-инфицированных лиц за медицинской помощью в учреждения различного профиля, дебютируют еще при отрицательном серологическом статусе. Вовлечение кожи в патологический процесс обусловлено как иммунодефицитом, так и тем, что ВИЧ поражает не только Т-лимфоциты-хелперы, но и клетки Лангерганса, играющие важную роль в дермальных иммунных реакциях и, возможно, являющиеся местом первичной репликации ВИЧ в коже.

Поражения кожи у ВИЧ-инфицированных лиц возникают в различных возрастных группах, проявляются атипично, имеют тяжёлое течение, плохо поддаются лечению. Диагностика этих изменений нередко представляет большие трудности на догоспитальном уровне для врачей общего профиля, а также дерматологов и инфекционистов.

Среди заболеваний кожи у больных с ВИЧ-инфекцией до 80% случаев диагностируют воспалительные дерматозы (псориаз, атопический дерматит, себорейный дерматит), что значительно превышает средне-популяционную частоту в популяции без ВИЧ-инфекции и объясняет важность темы исследования особенностей воспалительных дерматозов (ВД) у ВИЧ-инфицированных пациентов.

На современном этапе мало изучен вопрос течения ВИЧ-инфекции у таких пациентов и насколько глубоко этот процесс отягощает воспалительный дерматоз, как взаимосвязана тяжесть воспалительного дерматоза с показателями иммунного статуса, продукцией провоспалительных цитокинов, а также влияние АРТ на течение дерматозов и влияние кожных поражений на качество жизни у ВИЧ-инфицированных больных. Актуальным остается и поиск новых методов терапии и профилактики воспалительных дерматозов у пациентов с ВИЧ-инфекцией, это обосновывает необходимость изучения такой важной проблемы как особенности клинических, морфологических и иммунно-патогенетических особенностей ВД у ВИЧ инфицированных больных, оптимизация вопросов диагностики и поиск эффективных методов лечения ВД у ВИЧ-инфицированных больных.

С учетом вышесказанного, диссертационная работа Евдокимова Е.Ю., посвященная оптимизация диагностики и лечения воспалительных дерматозов у ВИЧ-инфицированных больных на основании изучения клинико-морфологических, иммунопатогенетических особенностей ВД, является актуальной, своевременной, представляет значимый интерес для медицинской науки и практического здравоохранения.

### **Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций**

Научная новизна представленной диссертации является очевидной. Автором показан важный аспект современной эпидемиологической ситуации - представлены частота и значимость себорейного дерматита, псориаза и атопического дерматита у ВИЧ-инфицированных пациентов в этиологической структуре сопутствующих инфекционных поражений кожи, показан их этиологический спектр, возрастные и клинические особенности.

Автор применил комплексный подход, включающий использование эпидемиологических, клинических и лабораторных данных, позволивший

установить неизвестные ранее закономерности патогенеза воспалительных дерматозов - формирование сочетания себорейного дерматита, псориаза и атопического дерматита со вторичным инфицированием кожи, реализующихся в виде синергизма, антагонизма или индифферентности, которые определяют доминирующие клинические проявления и течение болезни. Установленные автором иммунологические особенности у ВИЧ-инфицированных больных с ВД, представляющие более выраженное угнетение параметров клеточного иммунного ответа у данной группы больных по сравнению с аналогичными показателями у больных с ВД без ВИЧ-инфекции, расширили представления о патогенезе ВД у ВИЧ-инфицированных пациентов. Автор в своей работе представил влияние антиретровирусной терапии на течение воспалительных дерматозов у ВИЧ-инфицированных больных и обосновал своевременность назначения АРТ для улучшения качества жизни пациентов. Автор, установив взаимосвязь симптоматики ВД с основными показателями ВИЧ-инфекции, предложил оригинальную идею контроля влияния тяжести ВД на течение ВИЧ-инфекции. Впервые проведен сравнительный анализ содержания CD4<sup>+</sup>-CD8<sup>+</sup>- лимфоцитов в коже и периферической крови, оценены показатели концентрации наиболее значимых интерлейкинов (IL-17, IL-18, IL-21 и INF $\gamma$ ), оценены показатели системного воспаления PLR, NLR, Sii у больных в сравниваемых группах, оценено качество жизни ВИЧ-инфицированных больных с ВД и влияние на него АРТ.

Автором установлена связь между нарастанием значений показателей системного воспаления и основными показателями течения ВИЧ-инфекции, показано влияние ВИЧ-инфекции на течение симптомов ВД, взаимосвязь их динамики с показателями провоспалительных цитокинов. Продемонстрировав результаты проведенных исследований, автор обосновал важность учета ВД у ВИЧ-инфицированных пациентов. Научно обоснованный алгоритм диагностических и лечебных мероприятий у ВИЧ-инфицированных больных с ВД в будущем позволит улучшить исход и прогноз у данной группы больных.

Впервые в РФ проведено исследование клинической эффективности и безопасности препарата современной генно-инженерной биологической терапии и терапии селективными иммунодепрессантами («малыми молекулами») у ВИЧ-инфицированных больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза и атопического дерматита, доказана эффективность лечения.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов исследования обуславливаются научной новизной работы и имеют существенное значение для практического здравоохранения и науки.

Автором разработан и внедрен алгоритм прогноза динамики кожных изменений и основных показателей ВИЧ-инфекции у пациентов с ВД в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции, индекс сочетанных форм и метод оценки вероятности развития инфекционного осложнения у больных с ВД, что позволит предположить этиологию заболевания и рассчитать риски развития данной патологии. Полученные данные о клинико-лабораторных особенностях течения воспалительных дерматозов у ВИЧ-инфицированных пациентов позволяют оптимизировать этиотропную и патогенетическую терапию. Данные об особенностях изменений иммунного статуса у ВИЧ-инфицированных с ВД являются основанием для дифференцированного назначения АРТ и генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ).

Научное обоснование алгоритма терапии ВД у ВИЧ-инфицированных пациентов с позиций доказательной медицины с использованием современных иммулотропных средств позволит улучшить результаты лечения, снизить частоту осложнений и сократить длительность пребывания в стационаре таких пациентов.

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

## **Обоснованность, достоверность и объективность полученных соискателем 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, группами сравнения были ВИЧ-инфицированные больные без ВД и больные с ВД без ВИЧ-инфекции.

Используемые автором методы исследования соответствуют поставленным задачам и позволяют сделать научно обоснованные выводы. Достоверность полученных результатов подтверждается корректной статистической обработкой, проведенной с помощью современных методов статистического анализа (логистическая регрессия, кластерный бустинг, ROC-анализ).

Полученные автором научные 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 освещены в печати.

## **Оценка содержания и завершенности диссертации**

Диссертация написана по классическому типу и включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов, 9 глав собственных результатов исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы и список литературы, включающий 113 отечественных и 433 зарубежных авторов. Диссертация изложена на 287 страницах машинописного текста, включает иллюстрации, представленные 60 таблицами, 86 рисунками и 4 клиническими примерами.

Диссертация Евдокимова Е.Ю. имеет завершённый характер, цель работы достигнута, все поставленные автором задачи успешно решены, полученный фактический материал статистически обработан и проанализирован, выводы конкретны, лаконичны и логически вытекают из ее содержания, практические рекомендации четко сформулированы и носят адресный характер.

Диссертация написана хорошим литературным языком и грамотно изложена. Работа хорошо иллюстрирована, в ней присутствует необходимое количество таблиц и рисунков.

Введение полностью открывает актуальность проблемы, обосновывает научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы. Цель работы лаконична, конкретна, сформулированные задачи соответствуют цели.

Положения, выносимые на защиту, состоят из 6 пунктов.

В главе «Обзор литературы» автором приводятся современные научные сведения отечественных и зарубежных исследователей о первичных и вторичных кожных изменениях при воспалительных дерматозах, иммунологические изменения в коже, пересекающиеся иммунологические изменения у ВИЧ-инфицированных больных и больных с себорейным дерматитом, псориазом, атопическим дерматитом. Обзор литературы проведен на большом объеме опубликованных статей, позволивших раскрыть исследованные звенья патогенеза воспалительных дерматозов у ВИЧ-инфицированных пациентов и их клинические особенности. Глубина и качество освещения материала свидетельствует о хорошем владении автором современными данными об изучаемой проблеме.

В главе «Материалы и методы» дается клиничко-лабораторная характеристика групп ВИЧ-инфицированных пациентов с ВД и группы ВИЧ-инфицированных больных без ВД, подобранных «методом подбора пары», а так же группы больных без ВИЧ-инфекции с ВД и использованных

в работе методов исследования. Приводятся критерии включения и исключения из исследования. План обследования пациентов соответствует цели и задачам исследования. Автором подробно изложены используемые в работе методы исследования. Методы статистической обработки аргументированы и адекватны поставленным задачам.

Собственные исследования представлены в 7 главах.

В главе «Встречаемость и клинические особенности воспалительных дерматозов у ВИЧ-инфицированных больных» автор проанализировал сочетание ВД с сопутствующей инфекционной патологией кожи, клинические особенности ВД в зависимости от стадии ВИЧ, состояния иммунного статуса и вирусной нагрузки, описал характерные для Московского региона клинические проявления ВД у ВИЧ инфицированных больных. Представлены данные о высокой частоте встречаемости инфекционных поражений кожи у всех обследованных больных с воспалительными дерматозами. По мере прогрессирования ВИЧ-инфекции, отмечается нарастание тяжелых форм ВД, отмечено расхождение учета ВД практическими врачами и выявленными особенностями в исследовании, а так же указывается причина важности достоверного учета дерматозов. Показана вероятность и частота сочетания инфекционных осложнений дерматозов.

В главе «Оценка качества жизни пациентов с ВИЧ-инфекцией» проведено сравнение качества жизни связанного со здоровьем у пациентов с ВИЧ-инфекцией и без нее, продемонстрирована глубина изменений психологического фактора и роль АРТ в улучшении качества жизни.

В главе «Клинико-лабораторные особенности себорейного дерматита у ВИЧ-инфицированных больных» проанализированы клинические и патогенетические особенности течения себорейного дерматита у ВИЧ-инфицированных больных в сравнении с пациентами без ВИЧ-инфекции и разработана база для использования основных симптомов себорейного

дерматита у ВИЧ-инфицированных пациентов с целью оценки состояния ВИЧ-инфицированных больных и контроля приёма пациентом АРТ.

Глава «Особенности течения псориаза у ВИЧ-инфицированных пациентов» посвящена исследованию клинических особенностей этого дерматоза у ВИЧ-инфицированных, продемонстрированы иммунологические особенности в зависимости от тяжести псориаза. Впервые проанализировано соотношение количества Т-хелперов и Т-супрессоров в коже у ВИЧ-инфицированных больных с псориазом и у больных с псориазом без ВИЧ. В главе приведен наглядный клинический пример ВИЧ-инфицированного пациента с псориазической эритродермией.

В главе «Специфика атопического дерматита у ВИЧ-инфицированных пациентов» так же, как и в предыдущей главе продемонстрированы причины тяжелого течения дерматоза и связь клинических проявлений атопического дерматита с основными показателями ВИЧ-инфекции.

Глава «Влияние антиретровирусной терапии на течение воспалительных дерматозов» раскрывает важный аспект необходимости приёма АРТ при лечении воспалительных дерматозов и улучшения качества жизни ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне АРТ.

Глава «Оптимизация современных методов лечения псориаза у ВИЧ-инфицированных пациентов» является пилотным исследованием в этой области и посвящена возможности и безопасности проведения генно-инженерной биологической терапии тяжелых форм псориаза у ВИЧ-инфицированных пациентов.

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



Установлено, что у больных с воспалительными дерматозами происходят иммунологические изменения с активизацией цитокинов в коже. Все выявленные изменения зависели от тяжести ВД и были более выраженные у ВИЧ-инфицированных пациентов с воспалительными дерматозами в отношении ВИЧ-инфицированных больных без ВД.

Полученные в ходе работы данные имеют несомненную научную и практическую ценность. На основании проведенных исследований автором были сформулированы важные практические рекомендации.

В разделе «Заключение» представлен подробный анализ результатов собственных исследований и их сопоставление с приведенными ранее отечественными и зарубежными работами. По результатам работы сформулированы выводы, которые логично вытекают из полученных автором данных, в полном объеме отражают основные положения работы и отвечают поставленным задачам.

Дальнейшая разработка темы перспективна, так как продолжение изучения вопросов клинических, морфологических и иммунопатогенетических особенностей ВД у ВИЧ инфицированных больных способствует совершенствованию тактики ведения этих пациентов и повышению качества оказания медицинской помощи.

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 38 печатных работах, 21 из которых опубликованы в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки 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 целям 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.

В процессе знакомства с работой возникли вопросы уточняющего характера:

1. У какой возрастной группы больных ВИЧ-инфекцией преобладали воспалительные дерматозы?

2. Повторялся ли воспалительный процесс после курса Нетакимаба у исследованной группы больных, поскольку псориаз протекает как хроническое воспаление кожи.

### **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 специальности 3.1.22. – Инфекционные болезни является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научно-практической проблемы - оптимизация диагностики и терапии воспалительных дерматозов у ВИЧ инфицированных больных на основании изучения их клинических, морфологических и иммунно-патогенетических особенностей, имеющая существенное народно-хозяйственное значение. Полученные результаты имеют высокую теоретическую и практическую значимость для инфекционных болезней и медицинской науки.

Результаты исследования могут быть внедрены в практическую деятельность медицинских работников и врачей, как на уровне оказания

амбулаторной помощи, так и стационарной, а также в учебный процесс кафедр инфекционных болезней.

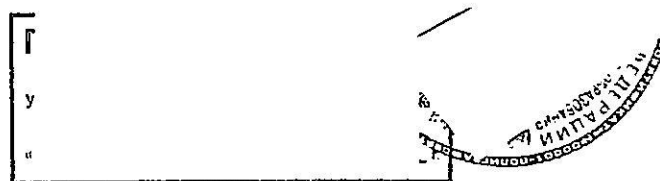
По своей актуальности, новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа Евдокимова Евгения Юрьевича полностью соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. с изменениями, внесенными 01.10.2018 г. № 1168, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.22. – Инфекционные болезни.

*Согласна 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 Д 64.1.010.01*

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, доцент, профессор  
кафедры инфекционных болезней ФГАОУ ВО  
Первый МГМУ имени И.М. Сеченова  
Минздрава России (Сеченовский Университет)

К. Т. Умбетова



Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)  
Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2  
Телефон: 8(499)248-53-83  
e-mail: umbetova\_k\_t@staff.sechenov.ru