

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО
«Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский
университет имени акад. И.П. Павлова»



Министерства здравоохранения
Российской Федерации
академик РАН, д.м.н., профессор

Ю. С. Полушин

2022 года

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научной и практической значимости диссертационной работы Веселовой Елены Игоревны на тему: «Эффективность антиретровирусной терапии на основании определения резервуара ВИЧ в организме больного», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.22. Инфекционные болезни и 3.2.7. Аллергология и иммунология.

Актуальность темы выполненной диссертационной работы

В течение последних десятилетий ВИЧ-инфекция занимает одно из ведущих мест в структуре инфекционной патологии в связи с совокупным бременем, которое испытывает человеческое общество: высокая заболеваемость, тяжелое течение и коморбидность заболевания, большие финансовые, людские и административные затраты на оказание помощи возрастающему количеству ВИЧ-инфицированных людей. Внедрение в практику комбинированной антиретровирусной терапии (АРТ) позволило перевести ВИЧ-инфекцию в разряд хронических медикаментозно управляемых заболеваний с необходимостью пожизненного приема специфических

противовирусных препаратов. Тем не менее, на сегодняшний день полное излечение ВИЧ-инфекции невозможно, и несмотря на имеющуюся возможность достижения длительной ремиссии заболевания, для всей системы здравоохранения остается высоко актуальным вопрос мониторинга течения заболевания и эффективности лечения ВИЧ-инфекции.

По данным экспертов Объединенной программы ООН по ВИЧ/СПИДу (ЮНЭЙДС), в Восточной Европе и Центральной Азии до 80% новых случаев ВИЧ-инфекции приходится на территорию Российской Федерации. Пораженность населения в Российской Федерации составляет 515,9 случаев на 100 тыс. населения. Характер эпидемического процесса требует интенсивных мер противодействия, в том числе реализации эффективных мер профилактики, обеспечения высокого охвата АРТ пациентов с ВИЧ, поддержания эффективности лечения и осуществления мониторинга течения заболевания. Безусловно, диссертационная работа Веселовой Е.И., посвященная изучению эффективности антиретровирусной терапии и оценке применения дополнительных маркеров мониторинга ВИЧ-инфекции имеет высокую актуальность, так как может способствовать разработке новых подходов к своевременному назначению максимально эффективной схемы лечения и улучшению контроля за течением заболевания.

На сегодняшний день схема стандартной трехкомпонентной антиретровирусной терапии включает два нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы («нуклеозидная» основа) и один препарат из другого класса. В последнее время активно изучаются возможности использования схем лечения с другими сочетаниями антиретровирусных препаратов, эффективность которых недостаточно изучена. Выбор схем антиретровирусной терапии для лечения пациентов зависит от различных факторов, в первую очередь от степени и скорости влияния на репликативную активность, влияния на интенсивность подавления вирусной нагрузки ВИЧ, и часто перед врачом стоит задача выбора: когда применять схему лечения с максимальной активностью в отношении вируса, а когда можно использовать схему антиретровирусной

терапии с меньшей активностью (например, схему с меньшим числом препаратов), но со сниженной токсичностью, обеспечивающей лучшую переносимость лечения.

Традиционно при лечении пациентов с ВИЧ-инфекцией исследуются два основных маркера: количество CD4-лимфоцитов и РНК ВИЧ (уровень вирусной нагрузки) в крови для оценки выраженности иммуносупрессии и степени активности вируса. После начала антиретровирусной терапии у большинства пациентов вирусная нагрузка быстро (в первые 6 месяцев лечения) снижается до неопределяемого уровня, при этом рост количества CD4-лимфоцитов происходит в значительно большие сроки и у части пациентов нормализации данного показателя не отмечается даже при подавлении репликации вируса. Сроки повышения количества CD4-лимфоцитов до нормы не регламентированы, считается, что на фоне лечения должен быть прирост клеток на уровне не менее 50 клеток в год. В условиях ежегодно увеличивающегося охвата АРТ многие пациенты имеют иммунодефицит разной степени выраженности, несмотря на подавленную вирусную нагрузку, что обуславливает разные риски развития оппортунистических инфекций. Использование в качестве основных маркеров только количество CD4-лимфоцитов и РНК ВИЧ затрудняет осуществлять прогнозирование течения заболевания у пациентов и не позволяет своевременно формировать группы риска по развитию вирусологической и иммунологической неэффективности на фоне лечения. В связи с этим становится важным поиск дополнительных иммунологических и вирусологических маркеров, которые позволят более точно определять в разнородной когорте тех пациентов, у которых на фоне проводимой антиретровирусной терапии имеется вирусная нагрузка ВИЧ ниже уровня чувствительности теста определения.

Таким образом, несомненная актуальность этой проблемы объясняет необходимость углубленного изучения эффективности «новых» схем терапии и возможностей мониторинга за течением ВИЧ-инфекции, что важно для

обоснования рациональных подходов к наблюдению и лечению. Направление исследования Веселовой Е.И. имеет высокую значимость для медицинской науки и для практикующих врачей.

Научная новизна исследования, полученных результатов, достоверность результатов и выводов

В диссертации можно выделить основные положения, определяющие новизну, теоретическую и практическую значимость данного исследования:

- впервые разработана методика назначения АРТ с плановым переходом лечения с трех препаратов на два препарата, что обеспечивает долгосрочную переносимость АРТ за счет уменьшения токсического эффекта нуклеозидной основы при сохранении вирусологической и иммунологической эффективности (получен патент на изобретение);
- обосновано лечение схемами АРТ, сконструированными на основе количественного и качественного подбора препаратов с учетом возможности их применения на фоне лечения ВИЧ-ассоциированных заболеваний;
- продемонстрировано быстрое (за 24 недели) достижение вирусологической и иммунологической эффективности у пациентов с ВИЧ-инфекцией с выраженным иммунодефицитом при назначении схемы АРТ, имеющей 3 точки приложения (три препарата с разным механизмом действия);
- охарактеризован резервуар ВИЧ в когорте пациентов Российской Федерации до начала лечения ВИЧ-инфекции и его динамика на фоне АРТ;
- разработана математическая модель течения ВИЧ-инфекции с учетом пролиферативной активности тимуса;
- исследован уровень TRESC в качестве количественного маркера CD4-лимфоцитов, определена роль показателя в прогнозе восстановления количества иммунокомпетентных клеток.

Значимость полученных результатов для науки и практики полученных автором результатов

Проведенное исследование доказало, что у пациентов с субклиническими стадиями ВИЧ-инфекции плановая замена антиретровирусной терапии с

трехкомпонентной на схему, состоящую из двух препаратов не снижает вирусологическую и иммунологическую эффективность, при этом наблюдается улучшение переносимости лечения, а применение схемы антиретровирусной терапии из трех препаратов с разным механизмом действия у пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции позволяет достичь в короткие сроки (24 недели терапии) вирусологической и иммунологической эффективности. Кроме того, показано, что дополнительные маркеры течения ВИЧ-инфекции (резервуар ВИЧ, количество TREC) могут использоваться для мониторинга эффективности АРТ. Оценка основных и дополнительных маркеров течения ВИЧ-инфекции, позволяет назначать пациентам с ВИЧ-инфекцией наиболее оптимальную схему терапии и проводить своевременную коррекцию лечения, тем самым повышая ее эффективность.

Практическая ценность диссертации определяется разработкой научно-обоснованного подхода к назначению антиретровирусной терапии у пациентов с ВИЧ-инфекцией с разными стадиями заболевания, а также расширением возможностей мониторинга течения заболевания за счет оценки значения и внедрения дополнительных лабораторных маркеров, что позволяет более точно определять прогноз, вовремя корректировать лечение в процессе диспансерно-динамического наблюдения.

Достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций

Диссертационная работа Веселовой Е.И. представляет собой законченный научно-исследовательский труд. Достоверность, обоснованность научных положений и выводов доказывается большим объемом исследований, адекватностью методологических подходов, а также использованием современных методов статистической обработки и математического анализа полученных результатов.

Работа выполнена на большом клиническом материале. В исследование включен 251 пациент с ВИЧ-инфекцией, ранее не получавший лечения, на разных стадиях заболевания. Пациентам проведено комплексное эпидемиологическое, клинико-лабораторно-инструментальное обследование.

Результаты исследований описаны и представлены в доступной форме, что позволило автору сделать обоснованные заключения и выводы, работа хорошо иллюстрирована наглядными рисунками, таблицами и клиническими примерами, которые отражают суть работы, удовлетворяют современным требованиям.

Работа отличается целостностью и завершенностью.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации

Автор принимал непосредственное участие в планировании исследования, формировании групп пациентов, самостоятельно проводил комплексное клинико-лабораторное обследование, лечение. Анализ данных отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, статистическая обработка полученных результатов, их анализ и написание диссертации проведены автором.

Рекомендации по использованию результатов, выводов и практических рекомендаций диссертационной работы

Результаты исследования внедрены в практическую работу инфекционного отделения ФГБУ НМИЦ ФПИ Минздрава России, а также в учебный процесс Центра образования ФГБУ НМИЦ ФПИ Минздрава России при изучении дисциплины инфекционные болезни при обучении ординаторов и аспирантов по специальности 3.1.22 инфекционные болезни.

Следует рекомендовать более широкое использование результатов и выводов выполненных исследований в работе лечебно-профилактических учреждений инфекционного профиля и образовательных циклах при обучении и повышении квалификации.

В целом, построение работы, ее объем, стиль изложения, значимость полученных результатов исследования заслуживают положительной оценки.

Специальность, которой соответствует диссертация

Диссертация Веселовой Елены Игоревны «Эффективность антиретровирусной терапии на основании определения резервуара ВИЧ в

организме больного» соответствует паспортам специальностей 3.1.22. Инфекционные болезни, 3.2.7. Аллергологий и иммунология.

Основные положения и результаты диссертационной работы легли в основу опубликованных 14 научных работ, из них 6 статей в ведущих рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для публикации основных положений диссертаций, в том числе 3 статьи в журнале, входящем в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

Автореферат оформлен согласно существующим требованиям п. 25 Положения о присуждении ученых степеней, его содержание соответствует основным положениям работы.

Принципиальных замечаний при анализе диссертационной работы нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Веселовой Елены Игоревны на тему: «Эффективность антиретровирусной терапии на основании определения резервуара ВИЧ в организме больного», является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненного автором исследования решена актуальная задача—повышение эффективности мониторинга за течением заболевания и лечением пациентов с ВИЧ-инфекцией, что способствует поддержанию вирусологической и иммунологической эффективности антиретровирусной терапии, прерыванию цепочек заражения и сохранению здоровья.

Таким образом, по своей актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, а также объему и уровню проведенного исследования диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», от 24.09.2013 г., № 842 (с изменениями от 11.09.2021 г., №1539) утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени, а её автор Веселова Елена Игоревна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.22. Инфекционные болезни и 3.2.7. Аллергология и иммунология.

И. П. Павлова

Профессор кафедры иммунологии
ФГБОУ ВО «ЛСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова»
Минздрава России
д.м.н., профессор

Н.М. Калинина

197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8,
тел. 8(812) 338-78-95, e-mail: info@lspbgmu.ru, <https://www.lspbgmu.ru/ru/>

Подпись руки заверяю: В.В. Рогов
 Специалист по кадрам Н.М. Колесников
 О.С. Померанцева _____
 " ____ " _____ 20 ____ г.