

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Веселовой Елены Игоревны на тему «Эффективность антиретровирусной терапии на основании определения резервуара ВИЧ в организме больного», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.22. Инфекционные болезни и 3.2.7. Аллергология и иммунология.

Актуальность темы

ВИЧ-инфекция на сегодняшний день является хроническим вирусным заболеванием. Постоянный прием антиретровирусной терапии (АРТ) позволяет контролировать течение заболевания и значительно увеличивает продолжительность и качество жизни больных. Обычно схема АРТ состоит из трех препаратов: два нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы и один препарат из другого класса. Эффективность АРТ оценивают по динамике уровня вирусной нагрузки (РНК ВИЧ в плазме) и количеству CD4+ Т-лимфоцитов крови. Пожизненное применение АРТ пациентом может приводить к развитию кумулятивных нежелательных явлений со стороны различных внутренних органов и систем. Потенциальные недостатки трехкомпонентной терапии послужили стимулом для исследования новых режимов АРТ с иными количеством препаратов или иным качественным составом. Симплификация режима АРТ у пациентов с субклиническими стадиями заболевания за счет исключения препарата с наибольшей токсичностью при условии сохранения ее эффективности может уменьшить негативные воздействия. В тоже время лечение пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИДом) имеет определенные сложности, связанные с необходимостью применения не только антиретровирусной терапии (АРТ) для подавления ВИЧ и нормализации иммунологических показателей, но и лечения вторичных заболеваний. Схема АРТ у данной категории больных должна быть максимально вирусологически эффективной, способствовать быстрой иммунной реституции, быть метаболически благоприятной, что может потребовать качественного изменения схемы.

Для уменьшения риска развития нежелательных явлений предложены стратегии лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией двумя препаратами (битерапия) и использование схем, включающих один препарат из класса НИОТ и два препарата из других схем. Эффективность таких стратегий изучена недостаточно.

Существует необходимость дальнейшего изучения эффективности двух- и трехкомпонентных режимов АРТ у различных подгрупп пациентов и выделения дополнительных маркеров и предикторов эффективности лечения.

В доступной научной литературе данные по этому вопросу представлены не в полном объеме. Таким образом, диссертационная работа Веселовой Е.И., несомненно, является актуальной.

Структура и объем диссертации.

Диссертация изложена на 133 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов проведенных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 136 источниками, 121 – зарубежный источник, 15 – отечественных источников. Диссертационная работа иллюстрирована 36 рисунками и 21 таблицей. На этапе анализа основного этапа исследования рассмотрены данные 251 пациента с ВИЧ-инфекцией, ранее не получавшего АРТ, в возрасте от 18 лет. Все пациенты наблюдались в ФГБУ НМИЦ ФПИ Минздрава России.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Положения, выносимые на защиту, соответствуют специальностям 3.1.22 Инфекционные болезни и 3.2.7. Аллергология и иммунология. Степень обоснованности подтверждается достаточным объемом проведенного исследования и применением адекватных полученным данным методам оценки результатов. Представленное исследование посвящено важной для науки и практики проблеме повышения эффективности лечения и улучшения мониторинга ВИЧ-инфекции. В ходе проведенного исследования обоснован индивидуализированный подход к лечению пациентов ВИЧ-инфекции с разной длительностью заболевания, доказана возможность использования дополнительных маркеров мониторинга заболевания резервуар ВИЧ и TREC при ведении пациентов на терапии.

Объем проведенных исследований, математическая обработка полученных результатов, четкие методологические подходы при проведении исследования позволяют считать полученные результаты достоверными, а сформулированные выводы обоснованными.

Достоверность и научная новизна исследования.

Диссертационная работа выполнена по результатам наблюдения за достаточным числом пациентов. Дизайн исследования соответствует поставленной цели и задачам. Анализируемые группы больных сравнимы и репрезентативны для оценки полученных результатов.

При обследовании пациентов использовались методы исследования, соответствующие существующим стандартам, дополнительные методы исследования.

Положения, вынесенные на защиту, представленные выводы и сформулированные практические рекомендации подтверждены данными, полученными при проведении работы. Обоснованность положений, вынесенных на защиту, полученных выводов и рекомендаций в соответствии с принципами доказательной медицины основаны на обобщении данных, использованию в

исследовании современных методик и правильной статистической обработке данных.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием как параметрических критериев (t-test для связанных и несвязанных выборок), так и непараметрических критериев (критерий Уилкоксона, Манна – Уитни (U-тест) и коэффициента корреляции Пирсона.

Данные методы статистики позволяют утверждать о полной достоверности представленных результатов.

Научная новизна получена в результате решения поставленных задач.

- впервые разработана методика планового перевода пациентов на схему АРТ с меньшим числом препаратов после достижения определенных вирусологических (РНК ВИЧ менее 50 копий/мл) и иммунологических (CD4+ Т-лимфоциты более 350 кл/мкл) показателей, имеющая высокую эффективность и хорошую переносимость;

- показано, что лечение схемой АРТ, включающей препараты с тремя разными механизмами действия, может применяться одновременно с лечением оппортунистических инфекций у пациентов с клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции и демонстрирует высокую вирусологическую и иммунологическую эффективность.

- изучен резервуар ВИЧ у пациентов с ВИЧ-инфекцией до начала лечения заболевания, его динамика на фоне АРТ, взаимосвязь данного показателя с традиционными показателями мониторинга.

- разработана математическая модель течения ВИЧ-инфекции с учетом пролиферативной активности тимуса.

- определена роль маркера Т-клеточного неогенеза TRESC в восстановлении количества CD4+ Т-лимфоцитов.

Значимость для науки и практики полученных результатов.

Результаты диссертационной работы демонстрируют возможность дифференцированного подхода к лечению у пациентов с ВИЧ-инфекцией на разных стадиях заболевания.

А обосновывает, что дополнительные маркеры контроля эффективности лечения ВИЧ-инфекции (резервуар ВИЧ, количество TRESC) могут улучшить точность прогноза течения ВИЧ-инфекции у пациентов после начала лечения.

Выполненная диссертация дает направление для проведения дополнительных научных исследований по прогнозу течения ВИЧ-инфекции для своевременного выявления групп риска неблагоприятного течения заболевания.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты и выводы диссертации могут применяться при ведении пациентов с ВИЧ-инфекцией в лечебно-профилактических учреждениях, оказывающих медицинскую помощь по профилю ВИЧ-инфекция, а также могут быть внедрены в программы обучения студентов, ординаторов и аспирантов.

Содержание диссертации.

Диссертация представлена на 133 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов проведенных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и списка иллюстративного материала. В исследовании изучены данные 251 взрослого пациента с ВИЧ-инфекцией, ранее не получавшего АРТ.

В первой главе результатов исследования изучалась эффективность перехода на битерапию у пациентов с субклиническими стадиями ВИЧ-инфекции после достижения вирусологической и иммунологической в плановом порядке и эффективность лечения пациентов с продвинутыми стадиями ВИЧ-инфекции из препаратов с тремя разными механизмами действия. Полученные данные продемонстрировали высокую вирусологическую и иммунологическую эффективность обеих схем АРТ на фоне хорошей переносимости лечения.

Во второй главе рассмотрены дополнительные маркеры, которые могут применяться при мониторинге ВИЧ-инфекции. Резервуар ВИЧ, является значимым фактором прогноза вирусологической эффективности лечения, а количество TREC – фактором прогноза иммунологической неэффективности.

Приведенные результаты убеждают в высокой эффективности предложенных лекарственных схем, возможности использования дополнительных маркеров резервуар ВИЧ и TREC для улучшения контроля за течением ВИЧ-инфекции.

Выводы, практические рекомендации, положения, выносимые на защиту, логично вытекают из содержания диссертации и иллюстрируются таблицами и рисунками.

Представленные выводы соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации отражают полученные результаты. Объем и дизайн исследования адекватны поставленным задачам.

Результаты диссертационного исследования внедрены в практику инфекционного отделения Национального медицинского исследовательского центра фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний (г. Москва) и в программу обучения ординаторов по профилю Инфекционные болезни Центра образования ФГБУ НМИЦ ФПИ Минздрава России.

По материалам диссертации опубликовано 14 печатных работ, в том числе 6 – в научных журналах и изданиях, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендуемых Высшей Аттестационной Комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертаций.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на международных и национальных конгрессах и конференциях. Автореферат в краткой форме отражает содержание диссертации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Тема диссертации соответствует паспорту специальностей 3.1.22. Инфекционные болезни и 3.2.7. Аллергология и иммунология. Автореферат правильно и полно отражает содержание диссертационной работы. Все основные результаты своевременно опубликованы в 14 печатных работах, из которых 6 – в изданиях из Перечня рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук. Результаты диссертации прошли апробацию и были доложены на нескольких научных отечественных и международных конференциях и конгрессах.

**Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным
Положением о присуждении ученых степеней**

Все вышеизложенное позволяет сделать заключение, что диссертационная работа Веселовой Е.И. на соискание ученой степени кандидата наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи оценки эффективности схем лечения с новыми сочетаниями компонентов у пациентов с разной длительностью заболевания и возможности использования дополнительных маркеров для контроля течения ВИЧ-инфекции, имеющей несомненную научную значимость для специальностей 3.1.22. Инфекционные болезни и 3.2.7. Аллергология и иммунология.

Считаю, что диссертационная работа «Эффективность антиретровирусной терапии на основании определения резервуара ВИЧ в организме больного», выполненная под научным руководством доктора медицинских наук Каминского Григория Дмитриевича и доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН Кудлая Дмитрия Анатольевича, по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов соответствует требованиям удовлетворяет всем требованиям Положения о присуждении учёных степеней, а ее автор Веселова Е.И. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.22. Инфекционные болезни и 3.2.7. Аллергология и иммунология

Даю согласие на сбор и обработку персональных данных.

Официальный оппонент
ГБУЗ г Москвы «ИКБ № 2 ДЗМ»,
Московский
городской центр профилактики
и борьбы со СПИДом,
руководитель центра



Мазус А.И.

Подпись заверяю

ГБУЗ г Москвы «ИКБ № 2 ДЗМ», Московский
городской центр профилактики и борьбы со СПИДом
105275, г. Москва, 8-я ул. Соколиной горы, д. 15,
тел. +7 495 365 21 52, email: aids@spid.ru

05 декабря 2022 года