

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

В Российской Федерации (РФ) около 900 тыс. человек живут с ВИЧ-инфекцией. Число новых случаев ВИЧ-инфекции в нашей стране в течение последних пяти лет стойко снижается, однако в 2021 г. составило порядка 50 тыс. В соответствии с актуальными клиническими рекомендациями пациенты с ВИЧ-инфекцией начинают лечение после установления диагноза вне зависимости от наличия или отсутствия иммунологических нарушений. Терапия ВИЧ-инфекции предполагает пожизненный прием препаратов, а своевременно начатое лечение пациента позволяет не только предотвратить развитие иммунодефицита и ВИЧ-ассоциированных заболеваний, но является средством профилактики распространения заболевания при снижении уровня вирусной нагрузки в крови менее 50 копий/мл. Вирус иммунодефицита человека - РНК-содержащий вирус, обладает высокой изменчивостью с риском развития лекарственной устойчивости. В связи с этим важно принимать антиретровирусные препараты пожизненно и строго придерживаясь временного режима. В перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств в РФ входят метаболически благоприятные антиретровирусные препараты, не повышающие риски развития сердечнососудистой и почечной патологии. При этом особенности применения схем АРТ с новыми сочетаниями компонентов и их эффективность у пациентов с разными стадиями ВИЧ-инфекции изучены недостаточно.

В условиях ежегодно увеличивающейся когорты, получающей АРТ, формируется большая разнородная группа пациентов с «остаточной вирусемией» (колебаниями вирусной нагрузки от 0 до 50 копий/мл) и различным количеством CD4+ Т-лимфоцитов. Некоторые пациенты в этой группе имеют высокие риски неэффективности лечения и прогрессии ВИЧ-инфекции, однако традиционные маркеры мониторинга за заболеванием не позволяют своевременно выявить таких лиц. Выявление дополнительных маркеров для оценки прогноза течения ВИЧ-инфекции является важным для определения тактики ведения пациентов.

В доступной научной литературе данные по этой проблеме немногочисленны. 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, 2 глав с изложением

материалов и результатов проведенных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 136 источниками, из которых 121 - в зарубежных источниках, 15 - в отечественных изданиях. Диссертация иллюстрирована 21 таблицей и 36 рисунками. На этапе анализа основного этапа исследования рассмотрены данные 251 пациента с ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших АРТ, в возрасте от 18 лет. Все пациенты наблюдались в ФГБУ НМИЦ ФПИ Минздрава России.

Цель и задачи исследования. Автором четко сформулирована цель исследования - повышение эффективности лечения больных ВИЧ-инфекцией путем конструирования новых схем антиретровирусной терапии, использования новых критериев для прогноза эффективности антиретровирусной терапии и обоснования показаний к усилению лабораторного мониторинга. Задачи соответствуют поставленной цели и отражают содержание диссертации в целом.

В разделе введении автор обосновывает актуальность выбранной темы исследования и степень ее разработанности, формулирует цель и задачи, отражает научную новизну и практическую значимость работы, излагает основные принципы методологии исследования, положения, выносимые на защиту, виды апробации и публикации по теме диссертационного исследования и внедрения его результатов.

В обзоре литературы приводятся сведения, отражающие детально подходы к лечению пациентов с ранними и поздними стадиями ВИЧ-инфекции. Несмотря на достижение длительной ремиссии, на сегодняшний день полностью вылечить ВИЧ-инфекции невозможно. У абсолютного большинства пациентов, прервавших АРТ, в разные сроки после этого вновь определяется РНК ВИЧ. Одной из причин повышения уровня РНК ВИЧ на фоне прерывания терапии является наличие резервуара ВИЧ в организме пациента, о чем автор подробно описывает в данной главе. Резервуар ВИЧ не дает возможность вылечить человека от ВИЧ-инфекции. Автор глубоко проанализировала известные в литературе данные по исследованиям, посвященным определению количества ТREC и КREC у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Что послужило обоснованием предположить о том, что количество ТREC может быть важным маркером для своевременного выявления пациентов с высоким риском иммунологической неэффективности АРТ и пациентов с риском аутоиммунных заболеваний на фоне восстановления иммунной системы.

Во второй главе - **материалы и методы исследования** - указаны критерии включения пациентов в исследование, приведен его дизайн. Методики всех лабораторных методов, использованных в ходе выполнения работы, изложены автором достаточно подробно.

Наибольший интерес представляют результаты собственных наблюдений автора.

В третьей главе (собственные результаты) изучена эффективность планового перехода на битерапию у пациентов с субклиническими стадиями ВИЧ-инфекции по сравнению с пациентами, продолжившими получать схему АРТ из трех препаратов. Полученные результаты показали, что вирусологическая и иммунологическая эффективность планового перехода на битерапию сопоставима с аналогичной эффективностью постоянной тритерапии у пациентов с субклиническими стадиями ВИЧ-инфекции. Кроме того, в данной главе исследована эффективность лечения пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции схемой АРТ из трех препаратов с тремя разными механизмами действия и показано, что такой подход к терапии демонстрирует более высокую вирусологическую эффективность и переносимость.

Четвертая глава посвящена новым подходам к лабораторному мониторингу ВИЧ-инфекции у пациентов, получающих антиретровирусную терапию. Поскольку на сегодняшний день в лечении пациентов предлагаются разнообразные комбинации битерапии, автор акцентирует внимание на необходимость тщательно отбирать больных для перехода на битерапию и принимать решение не только на основе традиционных маркеров: количества CD4+ Т-лимфоцитов и уровня ВН, но и с учетом дополнительных маркеров (остаточной виремии, размера резервуара ВИЧ, маркеров Т-клеточного неогенеза). Доказано, что резервуар ВИЧ, является значимым фактором прогноза вирусологической эффективности лечения, а маркер Т-клеточного неогенеза ТREC - фактором прогноза иммунологической неэффективности.

Приведенные результаты убеждают в высокой эффективности разработанного алгоритма применяемых лекарственных схем. Выводы, практические рекомендации, положения, выносимые на защиту, логично вытекают из содержания диссертации и иллюстрируются таблицами, рисунками.

Сделанные выводы соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации отражают характер внедрения. Список сокращений достаточно полный и удобно расположен в конце работы. Методы и объем исследования адекватны поставленным задачам.

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность инфекционного отделения Национального медицинского исследовательского центра фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний (г. Москва) и используются в центре образования ФГБУ НМИЦ ФПИ Минздрава России.

По материалам диссертации опубликовано 14 печатных работ, в том числе 7 - 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.

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

Положения, выносимые на защиту, соответствуют заявленным специальностям. Степень обоснованности подтверждается комплексным подходом к изучению проблемы. Проведенное исследование посвящено очень значимой для науки и практики проблеме эффективности лечения и мониторинга ВИЧ-инфекции у пациентов с разными стадиями заболевания. В ходе проведенного исследования обоснован дифференцированный подход к лечению пациентов с субклиническими и поздними стадиями ВИЧ-инфекции, доказана значимость дополнительных маркеров мониторинга заболевания резервуар ВИЧ и ТREC для оценки течения инфекционного процесса у пациентов на терапии.

Объем проведенных исследований, в том числе и с личным участием автора (всего 251 случай), корректная математическая обработка полученных результатов, методическая четкость при формировании исследования позволяют считать полученные результаты достоверными, а сформулированные выводы обоснованными.

Достоверность и научная новизна исследования.

Диссертационная работа основана на анализе результатов обследования и лечения достаточного числа пациентов. Хорошо продуман дизайн исследования. Сформированные для исследования группы больных сравнимы и репрезентативны для оценки полученных результатов. При обследовании пациентов применялись как общепринятые, соответствующие существующим стандартам, так и современные методы исследования.

Объем, корректная математическая обработка полученных результатов, методическая четкость при формировании исследования позволяют считать полученные результаты достоверными, а сформулированные выводы обоснованными с точки зрения доказательной медицины. Научные положения, •выводы и практические рекомендации аргументированы фактами, полученными в результате работы. Диссертация охватывает основные вопросы поставленных научных задач и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформой, концептуальностью и взаимосвязью выводов. Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций в соответствии с принципами доказательной медицины базируются на анализе практики, обобщения клинического опыта, использованию в исследованиях современных методик и правильно проведенной статистической обработке данных.

Научная новизна получена в результате решения поставленных задач.

- 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;

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 при назначении схемы АРТ, включающей три препарата с разным механизмом действия;

- в клинической практике 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.

- определена роль маркера пролиферативной активности тимуса TREC в прогнозе восстановления CD4+ Т-лимфоцитов.

Значимость для науки и практики полученных результатов.

Результаты диссертационной работы обосновывают плановый переход на антиретровирусную терапию двумя препаратами у пациентов с субклиническими стадиями ВИЧ-инфекции «после достижения вирусологической эффективности, а также применение схемы антиретровирусной терапии из трех препаратов с тремя разными механизмами действия у пациентов с клиническими стадиями ВИЧ-инфекции, а также демонстрируют, что дополнительные маркеры течения ВИЧ-инфекции (резервуар ВИЧ, количество TREC) являются факторами прогноза эффективности антиретровирусной терапии, оценка которых позволит подбирать пациентам с ВИЧ-инфекцией оптимальную схему антиретровирусной терапии и прогнозировать течение заболевания у пациентов, получающих АРТ.

Выполненная диссертация открывает перспективы в проведении новых научных исследований по прогнозированию течения ВИЧ-инфекции, позволяющих индивидуализировать подход к ведению пациентов с ВИЧ-инфекцией и повысить их качество жизни.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты и выводы диссертации могут быть использованы при организации медицинской помощи пациентам с ВИЧ-инфекцией, находящихся под диспансерным наблюдением в региональных Центрах СПИД, а также внедрены в образовательный процесс в учреждениях, проводящих обучение по профилю Инфекционные болезни.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

В целом диссертация Елены Игоревны оценена положительно, имели место единичные орфографические ошибки и стилистические погрешности, не влияющие на значимость работы. В процессе рецензирования возникли вопросы для дискуссии:

1. Чем объяснить прирост КРЕС в первые 12 недель АРТ и отсутствие значимого снижения показателя через последующие 12 недель у пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции и их нормализацией только при длительной эффективной АРТ?
2. За счет каких механизмов отмечается значительное снижение резервуара ВИЧ при применении в схеме антиретровирусной терапии ингибитор интегразы и/или ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы по сравнению с применением ингибитора протеазы?

Тема диссертации соответствует пунктам 1,2,3,4 паспорта 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 достаточную апробацию и были доложены на многих научных конференциях.

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

Таким образом, диссертационная работа Веселовой Е.И. на соискание ученой степени кандидата наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи оценки эффективности новых схем антиретровирусной терапии у пациентов с разными стадиями ВИЧ-инфекции и использования дополнительных маркеров мониторинга заболевания, имеющей несомненную научную значимость для специальностей 3.1.22. Инфекционные болезни и 3.2.7. Аллергология и иммунология. Считаю, что диссертация «Эффективность антиретровирусной терапии на основании определения резервуара ВИЧ в организме больного» удовлетворяет всем требованиям Положения о присуждении учёных степеней, установленным пунктом 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней» (постановление правительства РФ от 24.09. 2013 № 42, с изменениями №426 от 20.03.2021 г.), 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.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии

ФГБОУ ВО КрасГМУ

им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого

Минздрава России

Тихонова Е.П.

Почтовый адрес учреждения: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, зд.1.

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России
Телефон ректора: +7 (391) 220-13-95 Эл. адрес: rector@kragmu.ru

Домашний адрес: 660113, Красноярский край, г. Красноярск, ул.Юшкова 18 Г кв. 146.

Тел.: +79080143343

E-mail: tihonovaer@mail.ru

Подпись и контактные данные профессора Е.П. Тихоновой удостоверяю

Подпись заверяю

