

ОТЗЫВ

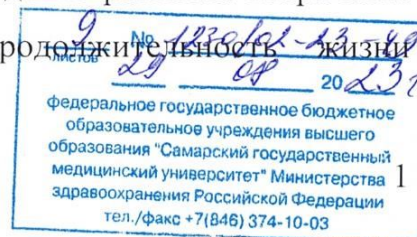
официального оппонента заведующей кафедрой фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Мордык Анны Владимировны по диссертации Горбачевой Дарьи Николаевны на тему: «Прогнозирование и профилактика неэффективности антиретровирусной терапии у детей с ВИЧ-инфекцией», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни

Диссертационная работа Горбачевой Дарьи Николаевны посвящена решению важной научной задачи по профилактике неэффективности антиретровирусной терапии у детей с ВИЧ-инфекцией путем прогнозирования ее неудач, разработки алгоритма ведения пациентов, формирования приверженности к лечению, учета резистентности вируса иммунодефицита человека к антиретровирусным препаратам.

Актуальность темы исследования

Проблема ВИЧ-инфекции не теряет своей актуальности. В мире число лиц, живущих с ВИЧ, составляет более 38 миллионов. В последние годы ежегодный прирост новых случаев ВИЧ-инфекции достигал 1,5 миллиона, из них количество новых случаев среди детей до 14 лет в 2021 году было 160 тысяч. По опубликованным на конец 2021 года данным в РФ наблюдалось 10185 детей, инфицированных ВИЧ, из них 663 случая выявлены впервые.

Антиретровирусная терапия призвана решить большую часть проблем, связанных с ВИЧ-инфекцией, включая предупреждение развития вторичных заболеваний и обеспечивая достаточную продолжительность жизни



пациентов. При этом, такое лечение является пожизненным, что сложно осознается пациентами, в том числе несовершеннолетними. Формирование приверженности в высокоактивной антиретровирусной терапии, в первую очередь, является задачей врача-инфекциониста. Решение вопросов охотного приема антиретровирусных препаратов не всегда обеспечивает эффект такой терапии. Необходим постоянный мониторинг состояния иммунной системы и своевременное обследование в случае снижающейся эффективности лечения на устойчивость/чувствительность вируса к противовирусным препаратам для последующей коррекции терапии.

Диссертационная работа Горбачевой Д.Н. посвящена актуальной проблеме прогнозирования и профилактики неэффективности лечения социально значимого заболевания, ВИЧ-инфекции, у детей. Учитывая, что терапия ВИЧ-инфекции сопряжена с рядом трудностей в виду необходимости пожизненного приема антиретровирусной терапии, возможность прогнозирования и профилактики неэффективности лечения у пациентов с ВИЧ-инфекцией представляется крайне актуальным.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна

Обоснованность и достоверность выдвинутых Горбачевой Д.Н. научных положений, выводов, рекомендаций базируется на достаточном по объему клиническому материалу, современных методах исследования пациентов и подробной статистической обработке данных.

Впервые в данной работе проведен анализ клинического статуса детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией в Самарском регионе, дана оценка иммунологической и вирусологической эффективности АРВТ в сравнении со среднероссийскими и зарубежными данными. Диссертантом рассчитаны сроки оценки вирусологической и иммунологической эффективности антиретровирусной терапии у детей, больных ВИЧ-инфекцией. В частности, в первом положении, выносимом на защиту, представлено, что

вирусологическая эффективность АРВТ отмечается через 4-8 недель после старта терапии, при этом она достигается на 6-12 месяцев раньше, чем иммунологическая. Уровень РНК ВИЧ снижается ниже порогового через 6 месяцев после старта АРВТ. Иммунологическая эффективность АРВТ отмечается через 12 месяцев после старта терапии. Автором впервые установлены гендерные особенности эффективности АРВТ, так у девочек выявлен более высокий уровень восстановления иммунной системы во все периоды обследования, как в абсолютных, так и относительных значениях.

Второе положение, выносимое на защиту, демонстрирует, что основными предикторами неэффективности АРВТ являются отсутствие проведения АРВТ у матери во время беременности; наличие неврологических осложнений у ребенка, анемии и/или тромбоцитопении, перенесенная пневмония в анамнезе; стадия вторичных заболеваний ВИЧ-инфекции (4Б, 4В); отсутствие изменения иммунной категории через 12 мес. от начала АРТ; отсутствие увеличения CD4+ через 4-8 нед. после старта АРТ; сохраняющийся определяемый уровень РНК ВИЧ через 6 мес. после начала АРТ и стартовая схема на основе ННИОТ.

Третье положение, выносимое на защиту, касается механизмов формирования резистентности ВИЧ к ингибиторам протеазы, бустированных ритонавиром. Диссертантом впервые показано, что ингибиторы протеазы, бустированные ритонавиром, способны в большей мере поддерживать вирусную супрессию при условии приема препарата 80-95% от назначенного объема. При субоптимальной приверженности к терапии уровень РНК ВИЧ сохраняется на низких показателях (менее 1000 коп/мл), что приводит к дополнительным мутациям вируса и развитию резистентности.

На основе полученных результатов впервые созданы региональные группы высокого риска по формированию неэффективности АРВТ и проанализирована частота и характер возникновения мутаций ВИЧ при

лечении. Установлены прогностические критерии формирования лекарственной устойчивости ВИЧ.

В четвертом положении, вынесенном на защиту, диссертант обосновывает системный подход к профилактике формирования резистентности ВИЧ и повышению приверженности детей, живущих с ВИЧ-инфекцией, к АРВТ. Разработанный системный подход к профилактике формирования резистентности ВИЧ и повышению приверженности лечению на основе изучения предикторов неэффективности АРВТ и выделения групп высокого риска позволяет повысить эффективность терапии у детей с ВИЧ-инфекцией и, следовательно, снизить число осложнений от основного и вторичных заболеваний.

Научная новизна диссертационного исследования Горбачевой Д.Н. также состоит во впервые предложенной программе по контролю за уровнем приверженности лечению, которая, в свою очередь, позволяет контролировать количество выданных препаратов, тем самым не допускать перерасход денежных средств. Автором впервые разработан и внедрен оптимальный подход к индивидуальной профилактике неэффективности антиретровирусной терапии у детей с ВИЧ-инфекцией.

Выводы диссертации закономерно вытекают из основных научных положений, защищаемых автором, имеют важное научное и практическое значение.

Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования

Разработанные автором профилактические мероприятия в группе детей высокого риска формирования резистентности и неприверженности лечению способствуют уменьшению числа случаев с исходом в терминальную стадию и снижению летальности от ВИЧ-инфекции у детей. Это несет практическую ценность как для специализированных центров СПИД, так и для участковой

сети поликлиник. Предложенная программа «Контроль уровня приверженности лекарственной терапии у пациентов», может использоваться клиницистом любой специальности, чья работа сопряжена с необходимостью льготного лекарственного обеспечения, а также фармацевтами, что дает возможность контроля над перерасходом лекарственных препаратов.

Результаты полученного исследования используются в лечебной работе ГБУЗ «Самарский областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИД». Теоретические положения, сформулированные в диссертации, используются в учебном процессе на кафедрах детских инфекций и инфекционных болезней с эпидемиологией ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России.

Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 89 отечественных и 129 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 50 таблицами и 40 рисунками.

Первая глава, содержащая обзор литературы по теме исследования, посвящена анализу проблемы создания и эффективного применения антиретровирусной терапии. Данные, изложенные в первом подразделе данной главы, позволяют в полной мере оценить современное состояние вопроса о эпидемической ситуации ВИЧ-инфекции. Интересен раздел литературного обзора, посвященный истории применения антиретровирусных препаратов, он в полной мере может быть использован при подготовке учебных материалов по данной тематике. В следующем подразделе обзора литературы автор освещает основные принципы лечения детей, больных ВИЧ-инфекцией. Далее автором приводятся мировые данные об эффективной и неэффективной АРВТ у детей с выделением основных

причин неэффективности терапии, раскрывается роль приверженности с пожизненному лечению маленьких пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Во 2-й главе дается характеристика включенных в исследование пациентов, сформированных исследовательских групп, приводится дизайн исследования, раскрываются методы исследования. Объектом исследования послужили дети с перинатальной ВИЧ-инфекцией в количестве 108 человек, разделенные на 3 группы. В 1 группу (44 человека) диссертантом включены дети, получающие АРВТ и имеющие доказанный вирусологический, иммунологический и клинический эффект от терапии. Во 2 группу (27 человек) включены ВИЧ-инфицированные дети, получающие АРВТ, но не достигшие эффективности лечения по причине неприверженности терапии. В 3 группу (37 человек) вошли ВИЧ-инфицированные дети, получающие АРВТ, но имеющие доказанную резистентность хотя бы к одному из получаемых антиретровирусных препаратов. У всех детей, включенных в исследование, проведена оценка клинических проявлений ВИЧ-инфекций, проанализированы данные общеклинических, биохимических, иммунологических, молекулярных исследований, измеренных в 7 исследовательских точках. Все полученные результаты проанализированы с использованием современных методов статистического анализа.

Следующие три главы диссертации последовательно раскрывают полученные в ходе исследования данные: клиническое течение ВИЧ-инфекции у детей, иммунологическую и вирусологическую эффективность АРВТ, использование различных схем АРВТ у детей, основные причины неприверженности к лечению и формирования резистентности к терапии у детей с ВИЧ-инфекцией. Автор обобщает полученные результаты, сопоставляя с таковыми у зарубежных авторов. Материалы этих глав полностью отражены в выводах и практических рекомендациях, свидетельствуют о достижении поставленной цели.

В заключении обсуждены наиболее значимые полученные результаты, проведены краткие итоги проведенного исследования.

Выводы, сформулированные в диссертации, имеют высокую степень обоснованности, логично вытекают из ее содержания и соответствуют поставленным задачам.

Практические рекомендации изложены четко, согласуются с материалами и выводами диссертационного исследования.

Имеется раздел, посвященный перспективам дальнейшей разработки темы, что дает автору возможность в последующем продолжить раскрывать проблему терапии ВИЧ-инфекции у детей, последовательно решая отдельные важные задачи.

По теме диссертации опубликовано 16 работ, в том числе две статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов диссертационных исследований на соискание степени кандидата медицинских наук, научная монография «ВИЧ-инфекция и дети», зарегистрирована программа для ЭВМ.

Данные диссертации используются в практической работе ГБУЗ «Самарский областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИД», а также в учебном процессе на кафедрах детских инфекций и инфекционных болезней с эпидемиологией ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России.

По результатам проведенного анализа по содержанию и оформлению настоящей диссертационной работы принципиальных замечаний нет.

При анализе работы возникли следующие вопросы:

1. С чем, по Вашему мнению, связано значительное отставание иммунологической эффективности антиретровирусной терапии у детей с ВИЧ-инфекцией по сравнению с ее вирусологической эффективностью?

2. Среди предикторов неэффективности АРВТ у детей с ВИЧ-инфекцией Вами выделено отсутствие проведения АРВТ у матери во время беременности. Насколько корректно выделение такого предиктора, если наличие АРВТ у матери способно предотвратить заражение ребенка ВИЧ-инфекцией?

Заданные вопросы носят дискуссионный характер и не умаляют ценности проведенного исследования.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат дает полное представление об основных положениях диссертации и соответствует ее содержанию. Автореферат и диссертация изложены в доступной форме, написаны хорошим литературным языком.

Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»

Таким образом, диссертационная работа Горбачевой Дарьи Николаевны на тему: «Прогнозирование и профилактика неэффективности антиретровирусной терапии у детей с ВИЧ-инфекцией», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни, является завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи современной инфектологии по изучению прогнозирования и профилактики неэффективности антиретровирусной терапии у детей с ВИЧ-инфекцией.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Горбачевой Дарьи Николаевны соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением

9