

степени кандидата медицинских наук по специальности

№ 1250/60-23-48
19 08 20 13
 федеральное государственное бюджетное
 образовательное учреждения высшего
 образования "Самарский государственный
 медицинский университет" Министерства
 здравоохранения Российской Федерации
 и Николаевски посвящена
 (тел./факс) (7-845) 374-10-03

Николаевны посвящена

Николаевны посвящена

Информация. Промышленность

В Российской Федерации (РФ), как и во всем мире, с вовлечением в эпидемический процесс все большего количества женщин увеличивается и число детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями. За весь период наблюдения к 31 декабря 2021 г. в РФ родилось 232 285 живых детей ВИЧ-инфицированными матерями, у 12 107 (5,2%) из них была подтверждена

ВИЧ-инфекция. В 2021 г. в РФ ВИЧ-инфицированными матерями было рождено 13 203 детей, из них в 146 (1,1%) случаях была подтверждена ВИЧ-инфекция.

На современном этапе основной целью лечения детей с ВИЧ-инфекцией является существенное повышение качества и продолжительности жизни инфицированного ребенка, снижение показателей заболеваемости и смертности, создание и поддержание на высоком уровне всех условий и возможностей для полноценной и продуктивной жизнедеятельности во взрослой жизни. При назначении АРТ специалисты ориентируются на клинические рекомендации Российской Федерации, ВОЗ, европейские (PENTA/EACS), американские (DHHS), в которых говорится о необходимости начинать лечить всех детей с рождения. При этом, назначение АРТ должно быть основано на нескольких принципах: добровольности и осознанности при принятии решения о ее начале и проведении; своевременности начала АРТ (по правилу «диагностируй-лечи»); непрерывности длительного (пожизненного) приема антиретровирусных препаратов (АРВП), безопасности данной терапии для ребенка. Согласно опубликованным данным ВОЗ по состоянию на конец 2021 г., к сожалению, АРТ получали лишь 52% [42–65%] ВИЧ-инфицированных детей (в возрасте от 0 до 14 лет). Также, важно отметить, что в условиях ограниченных ресурсов и при недостаточной приверженности не всегда возможно назначить ребенку самую безопасную схему АРТ, обеспечить непрерывность приема АРВП, адекватно и своевременно оценить характер и опасность развития нежелательных реакций (НР) или нежелательных явлений (НЯ), связанных с принимаемыми препаратами, которые у детей могут протекать иначе, чем у взрослых ЛЖВ.

Опыт лечения взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов показал, что на фоне АРТ необходимо регулярно проводить оценку безопасности назначаемых лекарственных препаратов, профилактику и выявление НР на

АРВП, а также на индивидуальной основе применять тактику ведения ребенка в случае их возникновения.

Во всем мире проблема лечения ВИЧ-инфицированных детей стоит наиболее остро. Это связано с необходимостью более ответственного подхода к подбору схем антиретровирусной терапии в виду пожизненного приема препаратов, а также проблем, связанных с резистентостью.

Таким образом, актуальность диссертационного исследования Горбачевой Д.Н. не вызывает сомнений. Изложенные результаты представляются значимыми как в научном, так и в практическом отношении.

2. Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Автором впервые определены региональные группы высокого риска по формированию неэффективности терапии, а также прогностические критерии формирования лекарственной устойчивости и выявлены основные причины неприверженности лечению ВИЧ-инфицированных детей. Впервые предложена программа «Контроль уровня приверженности лекарственной терапии у пациентов», позволяющая рассчитать предполагаемую приверженность лечению и своевременно определить количество выданных препаратов пациенту. Разработан оптимальный алгоритм индивидуальной профилактики неэффективности АРТ у детей.

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

Диссертационное исследование выполнено на достаточном количестве наблюдений, необходимого для получения статистически значимых результатов и обоснованных выводов. В научном исследовании

проспективно автором обследованы и пролечены 108 детей с ВИЧ-инфекцией, разделенные на группы в зависимости от эффективности терапии. Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 26 версия (USA) и Jamovi 1.1.9.0, StatTech v. 2.8.8 (разработчик - ООО "Статтех", Россия), что свидетельствует о том, что диссертантом адекватно подобраны статистические методы исследования, что позволило обосновать научные положения и выводы, приведенные в диссертации. Дизайн исследования соответствует поставленной цели и задачам.

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

Разработанные на основе изучения клинических, иммунологических и вирусологических критериев эффективности АРТ факторы отрицательного прогноза позволят выделить группы детей высокого риска по формированию резистентности ВИЧ и применять индивидуальный подход к данным пациентам. 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.

Полученные данные могут быть использованы в практическом здравоохранении как в специализированных центрах, так в первичном звене. Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, целесообразно использовать в учебном процессе на кафедрах педиатрии и инфекционных болезней медицинских вузов. Рекомендации, разработанные диссертантом, используются в работе врачей-педиатров СПИД-центра и в учебном процессе студентов на кафедре детских инфекционных болезней и инфекционных болезней с эпидемиологией ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

5. 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.

Анализ диссертации по главам.

В главе «Обзор литературы» отражена актуальная эпидемиологическая обстановка в регионе, описывается история применения антиретровирусных препаратов. Проведен глубокий анализ отечественной и зарубежной литературы.

Во второй главе представлен дизайн исследования, методология и характеристика обследуемых групп. Диссертационное исследование основано на анализе результатов обследования 108 детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией: 1 группа- 44 человека с эффективной антиретровирусной терапией; 2 группа - 27 человек, не достигшие эффективности лечения по причине неприверженности терапии; 3 группа- 37 человек, получающие АРТ, но имеющие доказанную резистентность хотя бы к одному из получаемых антиретровирусных препаратов. Исследование включало клинические, лабораторные, молекулярные, иммунологические методы исследования. Все полученные данные подвергнуты тщательной и адекватной статистической обработке.

В главах, посвященных обсуждению собственных результатов, автором представлены, обсуждены и доказаны основные научные положения, полученные в ходе проведенного исследования.

В результате проведенного Д.Н. Горбачевой исследования установлено, что клиническое течение перинатальной ВИЧ-инфекции характеризуется быстрым прогрессированием, у детей с эффективной АРТ значительно реже отмечаются ВИЧ- ассоциированные синдромы, отклонения в умственном развитии и сопутствующие инфекционные заболевания с поражением кожного покрова и слизистых. Автором отмечены основные

вирусологические и иммунологические критерии эффективности АРТ у детей. Проведена оценка влияния получаемых схем лечения на формирование резистентности и сопоставлены с данными о проведенной ХП перинатальной передачи ВИЧ. Проведен анализ по прогнозированию неэффективности АРТ. Представлен полный анализ по выявленным мутациям ВИЧ в разрезе с применяемыми схемами АРТ. Автором была предложена программа ЭВМ, позволяющая оценить предполагаемый уровень приверженности. Полученные данные были сопоставлены с вирусологическими и иммунологическими показателями этих пациентов, оцененные в разные периоды лечения. У детей с высокой приверженностью вирусная супрессия достигается через 6 мес. от начала терапии в 50% случаев, а субоптимальная приверженность (70-95%) сохраняет уровень РНК ВИЧ на низких значениях (до 1000 коп/мл), что приводит к дополнительным мутациям вируса, но также приводит к вирусной супрессии в 1/4-1/3 случаев. Также показано, что предполагаемая приверженность >95% не является предиктором вирусной супрессии. Автором был предложен алгоритм индивидуального наблюдения, включающий тестирование на резистентность до начала АРТ, оформление паспорта АРТ, оценку предикторов неэффективности терапии, контроль за субоптимальным уровнем приверженности и своевременный перевод ребенка на оптимальную схему лечения.

По теме диссертации опубликовано 16 работ, в том числе 2 статьи в рецензируемых научных журналах, статья, входящая в базу данных Scopus, научная монография, оформлено свидетельство на программу 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.

Вопросы и замечания:

Принципиальных замечаний нет. Вместе с тем, есть несколько вопросов:

1. С чем Вы связываете неэффективность АРТ у детей при неэффективности лечения у матерей во время беременности, развитии анемии и /или тромбоцитопении у детей и перенесенная пневмония в анамнезе?
2. Какие конкретно поражения нервной системы, а также кожных покровов и слизистых оболочек значительно реже диагностировались у детей с эффективной схемой АРТ?
3. На Ваш взгляд, какие факторы являются определяющими для формирования резистентности к АРВП у детей и какие мероприятия по данным проведенного исследования предлагаете для решения этой проблемы?

6 Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат написан и оформлен согласно требованиям ВАК РФ, полностью соответствует тексту диссертации и отражает ее основные положения выводы.

7 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 в 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 Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 26.09.2022 №1690), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Официальный оппонент

профессор кафедры социально-значимых инфекций
и фтизиопульмонологии федерального
государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет
имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
доктор медицинских наук (14.01.09 – инфекционные
заболевания)
доцент

Ястребова Елена Борисовна

Подпись доктора медицинских наук Е.Б. Ястребовой заверяю:



« 14 » июля 2023 г

Адрес: 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8;
Телефоны: 8 (812) 338-78-95
Факс: 8 (812) 338-66-02
E-mail: info@lspbgmu.ru

С озвонкой окончанием 28.08.23