

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук, профессора Лиознова Дмитрия Анатольевича на диссертационную работу Балыкчиновой Татьяны Владимировны на тему: «Иммунологическая неэффективность антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов: факторы риска и прогноз восстановления уровня CD4+лимфоцитов», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни

### **Актуальность темы диссертационной работы**

Поздние стадии ВИЧ-инфекции характеризуются выраженным иммунодефицитом, тяжёлым течением вторичных и сопутствующих заболеваний, а также ограниченной эффективностью стандартной АРТ. Проблема иммунологической неэффективности антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции сохраняет актуальность в связи с возможным дискордантным иммунологическим ответом на терапию – когда на фоне неопределяемой вирусной нагрузки ВИЧ в сыворотке крови отсутствует увеличение числа CD4-лимфоцитов.

Иммунологическая неэффективность АРТ повышает риск развития оппортунистических и вторичных заболеваний и ухудшает прогноз заболевания. Показано, что пациенты с иммунологической неэффективностью АРТ даже при эффективном подавлении репликации возбудителя имеют более высокие риски неблагоприятных событий, в том числе летального исхода от причин, напрямую не связанных с ВИЧ-инфекцией (в частности, сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз, переломы костей, злокачественные новообразования).

Механизмы развития иммунологической неэффективности терапии недостаточно изучены, отсутствуют рекомендации по тактике ведения больных ВИЧ-инфекцией с неполным иммунным ответом на АРТ и ограничена доказательная база эффективности методов коррекции этого состояния.

Таким образом, диссертационная работа Т.В. Балыкчиновой, посвященная определению факторов риска иммунологической неэффективности АРТ и поиску подходов к ее терапевтической коррекции у больных ВИЧ-инфекцией с тяжелым иммунодефицитом, является актуальным научным направлением, востребованным наукой и практикой. Диссертация выполнена в соответствии с планами научно-исследовательской

работы в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Обоснованность и достоверность полученных результатов подтверждаются применением широкого спектра современных методов обследования, а также репрезентативной выборкой (475 пациентов).

Достаточный объем проведенных исследований, использование адекватных поставленным задачам подходов с применением широкого спектра иммунологических, молекулярно-биологических и иммуноферментных лабораторных методов, а современная статистическая обработка полученных данных делают убедительными полученные результаты и обосновывают достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации.

По результатам проведенного исследования отмечается взаимосвязь между целями, задачами и разработанными практическими рекомендациями. Автор принимал непосредственное участие в лечебно-диагностическом процессе, осуществлял диспансерное наблюдение пациентов с ВИЧ-инфекцией в клинко-диагностическом отделении №3 ГАУЗ СО «ОЦ СПИД». В рамках диссертационного исследования автором был произведен сбор и систематизация актуальных научных данных по тематике работы, формулировка цели и задач исследования, разработка дизайна, анализ медицинской документации (амбулаторных карт пациентов), создание электронной базы данных, статистическая обработка данных, подготовка научных публикаций, отражающих ключевые положения и выводы исследования.

Выводы и практические рекомендации диссертационной работы логически вытекают из содержания работы, соответствуют поставленной цели и задачам.

### **Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научная новизна диссертационного исследования заключается в

разработке математической модели прогнозирования риска развития иммунологической неэффективности АРТ, имеющей чувствительность 87% и специфичность 82%. Автором убедительно продемонстрирована многофакторность природы этого феномена и предложены общедоступные клинико-лабораторные показатели для прогнозирования (пол, возраст, установленный путь заражения ВИЧ, исходный абсолютный уровень CD4-лимфоцитов до начала лечения, абсолютный прирост CD4-лимфоцитов за первый год непрерывной АРТ).

Проведенные исследования позволили установить значительную долю (59,8%) пациентов с иммунологической неэффективностью АРТ среди достигших неопределяемого уровня вирусной нагрузки, что даёт важную эпидемиологическую и клиническую информацию для региона.

Автором показано, что у пациентов с иммунологической неэффективностью стартовой схемы АРТ замена ингибиторов протеаз или ННИОТ на ингибитор интегразы долутегравир приводит к увеличению числа CD4-лимфоцитов в первые 3 месяца приема.

### **Значимость результатов исследования для науки и практики**

Научная значимость диссертационного исследования определяется предложением подхода к верификации случаев иммунологической неэффективности АРТ, выявлении ее значимых клинико-лабораторных предикторов и создании на этой основе математической модели прогнозирования. Внедрение предложенной модели в клиническую практику в виде калькулятора даёт возможность своевременно идентифицировать пациентов группы повышенного риска.

Также практической значимостью для оптимизации терапевтических подходов и улучшения клинических исходов у данной категории пациентов обладает продемонстрированная эффективность замены ингибиторов протеаз или ННИОТ на ингибитор интегразы долутегравир. Клинически важным результатом является прирост числа CD4-лимфоцитов в первые 3 месяца приёма препарата.

### **Апробация результатов**

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 5 статей в рецензируемых журналах, входящих в перечень рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего

образования Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертаций. Получен патент на изобретение RU 2849242 C1 «Способ прогнозирования риска развития неполного иммунологического ответа на антиретровирусную терапию у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом», заявка № 2025108077 от 31.03.2025.

Результаты диссертационного исследования доложены на VII Санкт-Петербургском форуме по ВИЧ-инфекции с международным участием, 2022 г., г. Санкт-Петербург; Научно-практической конференции по вопросам профилактики и лечения ВИЧ-инфекции, 2022 г., г. Екатеринбург; Конгрессе по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского, 2023 г., г. Москва; IX Конгрессе Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням, 2023 г., г. Санкт-Петербург; Гомельском международном конгрессе «Инфекционные болезни, микробиология и иммунология», 2023 г., г. Гомель, Республика Беларусь.

### **Общая структура и содержание диссертации**

Диссертация написана в традиционном стиле на 155 страницах, включает 33 таблицы и 13 рисунков и один клинический случай. Библиографический список содержит 178 источников, из которых 24 - отечественных и 154 зарубежных публикаций.

Обзор литературы систематизирует данные о патогенезе, критериях и терапевтической коррекции иммунологической неэффективности АРТ, освещает спорные и малоизученные аспекты темы.

Глава «Материалы и методы» позволяет судить о научном уровне применявшихся методов исследования.

В последующих главах автором последовательно изложены результаты проведенного исследования. В Главе 3 представлена развёрнутая характеристика пациентов с ВИЧ-инфекцией и исходно низким уровнем CD4-лимфоцитов перед началом АРТ (менее 200 клеток/мкл). С целью анализа особенностей данной когорты, включенные в исследование пациенты были разделены автором на подгруппы в зависимости от исходного количества CD4-лимфоцитов на начало АРТ.

Глава 4 содержит комплексный анализ факторов риска развития иммунологической неэффективности АРТ у ВИЧ-инфицированных с тяжелой иммуносупрессией. Автор выделил статистически достоверные предикторы, на основе которых был проведен многофакторный регрессионный анализ, по итогам которого была разработана математическая

формула прогноза иммунологической неэффективности АРТ обладающей высокой степенью чувствительности и специфичности.

В Главе 5 автор исследует возможности терапевтической коррекции иммунологической неэффективности АРТ в рутинной клинической практике. Результаты открытого рандомизированного исследования показали, что долутегравир обеспечивает значительный прирост количества CD4-лимфоцитов в первые три месяца приёма у пациентов с иммунологической неэффективностью терапии, что имеет практическую значимость и позволяет оптимизировать лечебную тактику.

В заключении обобщены полученные в ходе исследования результаты, дана их интерпретация и сопоставление с литературными данными.

Выводы и практические рекомендации обоснованы и логически вытекают из полученных данных.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации и оформлен с требованиями, установленными Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

### **Замечания и вопросы**

Принципиальных замечаний по сути работы и ее оформлению нет. В тексте встречаются неточности, единичные опечатки и лексическая неполнота высказываний, проявляющаяся пропуском слов/терминов.

При знакомстве с диссертацией возникли вопросы к автору:

1. По мнению автора, насколько предложенная модель прогнозирования иммунологической неэффективности АРТ эффективнее используемых методов?

2. В разделе «Практические рекомендации» указано, что разработанная формула, представлена в виде калькулятора. Где возможно ознакомится с ним и использовать данный калькулятор?

3. Какие сложности внедрения метода (калькулятора) в рутинную практику работы специализированных медицинских организаций видит автор?

### **Заключение**

Диссертация Балыкчиновой Татьяны Владимировны на тему: «Иммунологическая неэффективность антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов: факторы риска и прогноз восстановления уровня CD4+ лимфоцитов», выполненная под руководством доктора

медицинских наук, профессора Сабитова Алебая Усмановича, представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненного автором исследования содержится решение актуальной научной задачи – прогнозирование иммунологической неэффективности антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции у больных с тяжелым иммунодефицитом на основе выявленных факторов риска, и определение возможности ее терапевтической коррекции, что имеет существенное значение для инфекционных болезней.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Балыкчиновой Т.В. полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Согласен на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных, необходимых для работы диссертационного совета 21.2.004.03.

**Официальный оппонент:**

Директор федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор

Дмитрий Анатольевич Лиознов

Подпись д.м.н. профессора Д.А. Лиознова заверяю:

Начальник отдела кадров ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева»  
Минздрава России

С.Д. Цыганкова

«15» \_\_\_\_\_ 2026



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно- исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России). 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17, телефон: +7 (812) 499-15-00, E-mail: [dmitry.lioznov@influenza.spb.ru](mailto:dmitry.lioznov@influenza.spb.ru)